



IQWiG-Berichte – Nr. 1383

Überprüfung der Altersgrenzen im Mammografie-Screening- Programm

Abschlussbericht

Auftrag: S21-01
Version: 1.1
Stand: 16.08.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Überprüfung der Altersgrenzen im Mammografie-Screening-Programm

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

22.04.2021

Interne Auftragsnummer

S21-01

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

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 „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zur Offenlegung von Beziehungen sind in Kapitel A10 zusammenfassend dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige (Modellierung)

- Lára Rún Hallson, UMIT Private Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik und Technik GmbH, Hall in Tirol
- Beate Jahn, UMIT Private Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik und Technik GmbH, Hall in Tirol
- Felicitas Kühne, UMIT Private Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik und Technik GmbH, Hall in Tirol
- Nikolai Mühlberger, UMIT Private Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik und Technik GmbH, Hall in Tirol
- Uwe Siebert, UMIT Private Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik und Technik GmbH, Hall in Tirol
- Gaby Sroczynski, UMIT Private Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik und Technik GmbH, Hall in Tirol

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

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der Berichtserstellung wurden Betroffene konsultiert.

An dem Betroffenenengespräch nahmen Barbara Cornelissen, Jutta Fiedler und 3 weitere Personen teil.

Das IQWiG dankt den Betroffenen für ihre Beteiligung an dem mündlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Die Betroffenen waren nicht in die eigentliche Berichterstellung eingebunden.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Konstanze Angelescu
- Catharina Brockhaus
- Moritz Felsch
- Wolfram Groß
- Tatjana Hermanns
- Heike Kölsch
- Martina Markes
- Stefan Sauerland
- Mareike Störchel

Schlagwörter

Reihenuntersuchung, Mammografie, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords

Mass Screening, Mammography, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, Systematic Review

Kernaussage

Fragestellung

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind die Nutzenbewertung eines Screenings auf Brustkrebs mittels Mammografie im Vergleich zu keinem Screening (oder der alleinigen Palpation der Brust)

- bei Frauen im Alter zwischen 45 und 49 Jahren ohne Verdacht auf Brustkrebs und ohne spezifisch erhöhtes Brustkrebsrisiko (Fragestellung 1) sowie
- bei Frauen ab einem Alter von 70 Jahren ohne Verdacht auf Brustkrebs und ohne spezifisch erhöhtes Brustkrebsrisiko (Fragestellung 2)

hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Fazit

Altersgruppe 45 bis 49 Jahre

Für die brustkrebspezifische Mortalität liegt ein Anhaltspunkt für einen Nutzen des Mammografie-Screenings im Vergleich zu keinem Screening bei Frauen zwischen 45 und 49 Jahren vor. In Hinblick auf die Gesamtmortalität zeigte sich kein statistisch signifikantes Ergebnis. Das Ergebnis zur Gesamtmortalität spricht nicht gegen einen Nutzen bezüglich des Mammografie-Screenings, denn die Gesamtmortalität wird wesentlich durch das Auftreten anderer Todesursachen beeinflusst. Es wird davon ausgegangen, dass der Effekt der verringerten Brustkrebsmortalität durch das Screening insgesamt zu klein war um sich auf die Gesamtmortalität auszuwirken.

Das Mammografie-Screening führt jedoch über falsch-positive Screeningbefunde zu negativen Konsequenzen (Hinweis auf einen Schaden). Auch kommt es zu Überdiagnosen (Anhaltspunkt für einen Schaden). Das Ausmaß des Schadens ist jedoch nicht so groß, dass es den Mortalitätsvorteil aufwiegt. In Bezug auf Mastektomien ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Mammografie-Screenings. Für unerwünschte Ereignisse und gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine Daten vor, sodass sich auch hier jeweils kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden ergab. Der Effekt des Screenings auf die Rate unerwünschter Ereignisse und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität dürfte jedoch im Wesentlichen durch den Endpunkt Überdiagnosen erfasst sein.

Zusammenfassend wird ein Anhaltspunkt für einen Nutzen des Mammografie-Screenings für Frauen zwischen 45 und 49 Jahren gegenüber keinem Screening festgestellt und somit, dass der Nutzen des Mammografie-Screenings den Schaden überwiegt. Eine individuelle Bewertung und Abwägung bleibt aber angesichts des sehr kleinen Mortalitätsvorteils in dieser Altersgruppe unerlässlich. Deshalb müssen alle Voraussetzungen getroffen werden, um den Frauen eine informierte Entscheidung zu ermöglichen.

Altersgruppe ab 70 Jahren

In der Gesamtschau liegt für die brustkrebspezifische Mortalität ein Anhaltspunkt für einen Nutzen des Mammografie-Screenings im Vergleich zu keinem Screening bei Frauen zwischen 70 und 74 Jahren vor. Dies basiert auf den Ergebnissen zu dieser Altersgruppe, der Übertragbarkeit von Effekten aus angrenzenden jüngeren Altersgruppen und den bestätigenden Ergebnissen der durchgeführten Modellierung. In Hinblick auf die Gesamtmortalität zeigte sich kein statistisch signifikantes Ergebnis. Dies spricht nicht gegen einen Nutzen bezüglich des Mammografie-Screenings, denn mit steigendem Alter macht Brustkrebs einen immer kleineren Anteil an allen Todesfällen aus, und die Gesamtmortalität wird wesentlich durch das Auftreten konkurrierender Todesursachen beeinflusst. Es wird daher davon ausgegangen, dass der Effekt der verringerten Brustkrebsmortalität durch das Screening insgesamt zu klein war um sich auf die Gesamtmortalität auszuwirken.

Das Mammografie-Screening führt zu Überdiagnosen und zu negativen Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden (jeweils ein Anhaltspunkt für einen Schaden bei Frauen ab 70 Jahren). Es wird davon ausgegangen, dass der erwartbare Mortalitätsvorteil den erwartbaren Schaden überwiegt. Für Mastektomien, unerwünschte Ereignisse und gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine Daten vor, sodass sich hier jeweils kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden ergab.

Zusammenfassend wird ein Anhaltspunkt für einen Nutzen des Mammografie-Screenings für Frauen zwischen 70 und 74 Jahren gegenüber keinem Screening festgestellt und somit, dass der Nutzen des Mammografie-Screenings den Schaden überwiegt. Eine individuelle Bewertung und Abwägung unter Berücksichtigung von individuellem Gesundheitszustand und Lebenserwartung bleibt aber unerlässlich angesichts des sehr kleinen Mortalitätsvorteils, des festgestellten Schadens durch Überdiagnosen und Konsequenzen aus falsch-positiven Befunden sowie der Unsicherheiten bezüglich der Quantifizierung ihrer Effekte. Deshalb müssen alle Voraussetzungen getroffen werden, um den Frauen eine informierte Entscheidung zu ermöglichen.

Eine laufende randomisierte kontrollierte Studie (AgeX) lässt in absehbarer Zeit aussagekräftige Daten für beide Fragestellungen erwarten. Sobald die Studienergebnisse vorliegen, sollte daher geprüft werden, ob die Ergebnisse im Einklang stehen mit den Empfehlungen zur Erweiterung der Altersgrenzen.

Ein Mammografie-Screening für Frauen ab 75 Jahren lässt gegenüber keinem Screening derzeit weder Nutzen noch Potenzial erkennen, weil aussagekräftige Daten hierzu fehlen. Dem möglichen, aber in dieser Altersgruppe durchaus fraglichen Nutzen hinsichtlich brustkrebspezifischer Mortalität dürfte ein erwartbarer Schaden durch Überdiagnosen und Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningergebnissen entgegenstehen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kernaussage	iv
Tabellenverzeichnis	x
Abbildungsverzeichnis	xii
Abkürzungsverzeichnis	xiii
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	3
3 Methoden	4
4 Ergebnisse	7
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	7
4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	7
4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte	10
4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	11
4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	13
4.5.1 Fragestellung 1: Altersgruppe 45 bis 49 Jahre.....	13
4.5.1.1 Ergebnisse zur Mortalität.....	13
4.5.1.2 Ergebnisse zu Mastektomien.....	15
4.5.1.3 Ergebnisse zu Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden.....	16
4.5.1.4 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen.....	17
4.5.1.5 Ergebnisse zu Überdiagnosen.....	17
4.5.1.6 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	20
4.5.2 Fragestellung 2: Altersgruppe ab 70 Jahre.....	20
4.5.2.1 Ergebnisse zur Mortalität.....	20
4.5.2.2 Ergebnisse zu Mastektomien.....	22
4.5.2.3 Ergebnisse zu Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden.....	22
4.5.2.4 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen.....	23
4.5.2.5 Ergebnisse zu Überdiagnosen.....	23
4.5.2.6 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	24
4.6 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse	24
5 Einordnung des Arbeitsergebnisses	32
6 Fazit	39
Details des Berichts	41
A1 Projektverlauf	41
A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	41

A1.2	Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf.....	41
A2	Methodik gemäß Berichtsplan 1.0.....	45
A2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	45
A2.1.1	Population.....	45
A2.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention	45
A2.1.3	Darstellung der Einzelstudien.....	45
A2.1.4	Patientenrelevante Endpunkte	46
A2.1.5	Studientypen	47
A2.1.6	Studiendauer	47
A2.1.7	Publikationssprache	47
A2.1.8	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	47
A2.1.9	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	48
A2.2	Informationsbeschaffung.....	48
A2.2.1	Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten.....	48
A2.2.2	Umfassende Informationsbeschaffung von Studien.....	49
A2.2.3	Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung ..	50
A2.3	Informationsbewertung und -synthese.....	51
A2.3.1	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....	51
A2.3.2	Metaanalysen	51
A2.3.3	Sensitivitätsanalysen.....	52
A2.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	53
A2.3.5	Aussagen zur Beleglage.....	53
A2.4	Modellierung.....	54
A3	Details der Ergebnisse	56
A3.1	Informationsbeschaffung.....	56
A3.1.1	Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten	56
A3.1.2	Umfassende Informationsbeschaffung	56
A3.1.2.1	Primäre Informationsquellen	56
A3.1.2.1.1	Bibliografische Datenbanken	56
A3.1.2.1.2	Studienregister.....	58
A3.1.2.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	58
A3.1.2.2.1	Durch den G-BA übermittelte Dokumente	58
A3.1.2.2.2	Anwendung weiterer Suchtechniken.....	58
A3.1.2.2.3	Anhörung.....	59
A3.1.2.2.4	Autorenanfragen.....	59
A3.1.2.2.5	Zusätzliche relevante Studien bzw. Dokumente	59
A3.1.3	Resultierender Studienpool.....	60

A3.1.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse	60
A3.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	61
A3.2.1	Fragestellung 1 – Studiendesign und Studienpopulationen.....	61
A3.2.2	Fragestellung 2 – Studiendesign und Studienpopulationen.....	70
A3.2.3	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials	73
A3.3	Fragestellung 1 – Altersgruppe 45 bis 49 Jahre	74
A3.3.1	Mortalität	74
A3.3.1.1	Gesamtmortalität.....	74
A3.3.1.2	Brustkrebspezifische Mortalität	77
A3.3.2	Mastektomien	87
A3.3.3	Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden.....	89
A3.3.4	Unerwünschte Ereignisse	92
A3.3.5	Überdiagnosen	92
A3.3.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	97
A3.4	Fragestellung 2 – Altersgruppe ab 70 Jahren.....	97
A3.4.1	Mortalität	97
A3.4.1.1	Gesamtmortalität.....	97
A3.4.1.2	Brustkrebspezifische Mortalität	99
A3.4.2	Mastektomien	101
A3.4.3	Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden.....	101
A3.4.4	Unerwünschte Ereignisse	102
A3.4.5	Überdiagnosen	102
A3.4.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	105
A4	Bericht der externen Expertengruppe zur Modellierung	106
A5	Kommentare.....	199
A5.1	Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten	199
A5.2	Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien.....	199
A5.3	Kritische Reflexion des Vorgehens	201
A5.3.1	Betrachtete Studientypen: quasirandomisierte Studien	201
A5.3.2	Stellenwert von Beobachtungsstudien.....	201
A5.4	Würdigung der Anhörung zum Vorbericht	206
A6	Literatur	249
A7	Studienlisten	260
A7.1	Liste der gesichteten systematischen Übersichten	260
A7.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der fokussierten Informationsbeschaffung.....	260
A7.3	Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche mit Ausschlussgründen.....	261

A7.4	Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten mit Ausschlussgründen.....	263
A8	Bewertung der Qualität der berücksichtigten systematischen Übersichten aus der fokussierten Recherche.....	265
A9	Suchstrategien	266
A9.1	Bibliografische Datenbanken	266
A9.2	Studienregister.....	269
A10	Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	270

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte	11
Tabelle 2: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte	24
Tabelle 3: Fragestellung 1: Überblick und Erläuterung der Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte für eine Nutzen-Schaden-Abwägung	26
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	48
Tabelle 5: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	54
Tabelle 6: Berücksichtigte systematische Übersichten	56
Tabelle 7: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente.....	58
Tabelle 8: In vom G-BA übermittelten Dokumenten identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente.....	58
Tabelle 9: Durch Anwendung weiterer Suchtechniken identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente	59
Tabelle 10: Zusätzlich identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente	59
Tabelle 11: Studienpool der Nutzenbewertung.....	60
Tabelle 12: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse.....	60
Tabelle 13: Fragestellung 1 – Charakterisierung der eingeschlossenen Studien	61
Tabelle 14: Fragestellung 1 – Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien	63
Tabelle 15: Fragestellung 1 – Ein- / Ausschlusskriterien für die zu rekrutierenden Frauen....	66
Tabelle 16: Fragestellung 1 – Charakterisierung Teilnehmerfluss innerhalb der Studien.....	67
Tabelle 17: Fragestellung 2 – Charakterisierung der eingeschlossenen Studien	70
Tabelle 18: Fragestellung 2 – Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien	71
Tabelle 19: Fragestellung 2 – Ein- / Ausschlusskriterien für die zu rekrutierenden Frauen....	72
Tabelle 20: Fragestellung 2 – Charakterisierung Teilnehmerfluss innerhalb der Studien.....	72
Tabelle 21: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	73
Tabelle 22: Fragestellung 1 – endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Gesamtmortalität.....	74
Tabelle 23: Fragestellung 1 – Ergebnisse: Gesamtmortalität.....	75
Tabelle 24: Fragestellung 1 – endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: brustkrebsspezifische Mortalität.....	78
Tabelle 25: Fragestellung 1 – Ergebnisse: brustkrebsspezifische Mortalität.....	79
Tabelle 26: Fragestellung 1 – endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Mastektomien ...	87
Tabelle 27: Fragestellung 1 – Ergebnisse: Brustkrebs-Operationen einschließlich Mastektomien	88

Tabelle 28: Fragestellung 1 – endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden.....	89
Tabelle 29: Fragestellung 1 – Ergebnisse: Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden: Biopsien mit benignem Befund	90
Tabelle 30: Fragestellung 1 – Ergebnisse: Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden: Operationen mit benignem Befund.....	91
Tabelle 31: Fragestellung 1 – endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Überdiagnosen ..	93
Tabelle 32: Fragestellung 1 – Ergebnisse: Überdiagnosen	94
Tabelle 33: Fragestellung 2 – endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Gesamtmortalität.....	97
Tabelle 34: Fragestellung 2 – Ergebnisse: Gesamtmortalität.....	98
Tabelle 35: Fragestellung 2 – endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: brustkrebsspezifische Mortalität.....	99
Tabelle 36: Fragestellung 2 – Ergebnisse: brustkrebsspezifische Mortalität.....	100
Tabelle 37: Fragestellung 2 – endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden.....	101
Tabelle 38: Fragestellung 2 – Ergebnisse: Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden: Biopsien mit benignem Befund	102
Tabelle 39: Fragestellung 2 – Ergebnisse: Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden: Operationen mit benignem Befund.....	102
Tabelle 40: Fragestellung 2 – endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Überdiagnosen).....	103
Tabelle 41: Fragestellung 2 – Ergebnisse: Überdiagnosen	104
Tabelle 42: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht	207
Tabelle 43: Bewertung der Informationsbeschaffung zur systematischen Übersicht Canelo-Aybar 2021.....	265

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion	57
Abbildung 2: Fragestellung 1 – Gesamtmortalität	77
Abbildung 3: Fragestellung 1 – brustkrebsspezifische Mortalität, 5 Jahre nach Randomisierung	84
Abbildung 4: Fragestellung 1 – brustkrebsspezifische Mortalität, 10 Jahre nach Randomisierung	84
Abbildung 5: Fragestellung 1 – brustkrebsspezifische Mortalität, 15 Jahre nach Randomisierung	84
Abbildung 6: Fragestellung 1 – brustkrebsspezifische Mortalität, 20 Jahre nach Randomisierung	85
Abbildung 7: Fragestellung 1 – brustkrebsspezifische Mortalität, 10 Jahre nach Randomisierung, Sensitivitätsanalyse mit 9-Jahres-Daten der UK Age	85
Abbildung 8: Fragestellung 1 – brustkrebsspezifische Mortalität, 10 Jahre nach Randomisierung, Sensitivitätsanalyse ohne Daten der Edinburgh-Studie	86
Abbildung 9: Fragestellung 1 – brustkrebsspezifische Mortalität, 10 Jahre nach Randomisierung, Sensitivitätsanalyse mit Daten der 10-Jahres-Altersgruppe der Göteborg-Studie.....	86
Abbildung 10: Fragestellung 2 – brustkrebsspezifische Mortalität, 10 Jahre nach Randomisierung	101

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
BfS	Bundesamt für Strahlenschutz
BMUV	Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz
CNBSS	Canadian National Breast Screening Study
DCIS	duktales Carcinoma in situ
ECIBC	European Commission Initiative on Breast Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIP	Health Insurance Plan of Greater New York
IARC	International Agency for Research on Cancer (Internationale Agentur für Krebsforschung)
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IDR	Inzidenzdichtequotient
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MMST	Malmö Mammographic Screening Trial
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OP	Operation
OR	Odds Ratio
QALY	Quality-adjusted life years (qualitätsadjustierte Lebensjahre)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RR	relatives Risiko
SÜ	systematische Übersichtsarbeit
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

1 Hintergrund

Brustkrebs oder Mammakarzinom (ICD-10 C50) bezeichnet eine bösartige Neubildung der Brustdrüse. Die Internationale Agentur für Krebsforschung (IARC) schätzte, dass im Jahr 2020 weltweit bei Frauen Brustkrebs die häufigste Krebserkrankung unter allen Krebsneuerkrankungen (ausgenommen nicht melanotischer Hautkrebs) war und die häufigste Krebstodesursache darstellt [1]. Dies trifft laut Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) zufolge auch für Frauen in Deutschland zu [2]. Bekannte Faktoren, die das Erkrankungsrisiko für Brustkrebs beeinflussen, sind das Alter, Hormone (z. B. Alter bei der 1. Regelblutung, Anzahl der Geburten, Alter bei der 1. Geburt, Hormonersatztherapie in oder nach den Wechseljahren), vorherige Brustkrebserkrankung und gutartige Brustveränderungen [2]. Auch die Brustdichte wird als unabhängiger Risikofaktor beschrieben. Darüber hinaus geht eine höhere Brustdichte mit der Abnahme der Sensitivität und Spezifität der Mammografie einher [3]. Neben den allgemeinen Faktoren haben Frauen, bei denen eine familiäre Belastung oder eine genetische Disposition für Brustkrebs vorliegt, ein spezifisch erhöhtes Risiko an Brustkrebs zu erkranken [4].

Das Mammografie-Screening-Programm ist ein Vorhaben zur Früherkennung von Brustkrebs bei Frauen in Deutschland. Hierbei wird allen Frauen einer bestimmten Altersgruppe in festgelegten Abständen eine Untersuchung der Brust mittels Röntgen angeboten. Bei einem auffälligen Screeningbefund erfolgen weitere Untersuchungen zur Abklärung. Reicht eine Ultraschalluntersuchung oder eine erneute Mammografie nicht aus, um den Krebsverdacht auszuschließen, wird die Entnahme einer Gewebeprobe (Biopsie) aus der Brust empfohlen [5]. Das Ziel des Mammografie-Screenings ist es, durch ein frühzeitiges Erkennen der Krebserkrankung die Heilungschancen zu verbessern, während weniger belastende Therapieoptionen aufgrund des früheren Tumorstadiums möglich sind [3]. Gleichzeitig kann das Screening auch zu falsch-positiven Befunden und somit zu unnötigen Biopsien führen [6,7]. Bei einem Teil der Brustkrebsdiagnosen handelt es sich um Überdiagnosen. In diesem Fall sind dies Diagnosen krebsartiger Veränderungen, die ohne Screening nicht entdeckt und auffällig geworden wären. Die sich dieser Überdiagnose anschließende Behandlung ist dementsprechend eine unnötige Behandlung. Wie Überdiagnosen kann auch die Diagnose eines duktales Carcinoma in situ (DCIS) infolge einer Mammografie [8] unnötige Behandlungen zur Folge haben. Das DCIS, welches ein sehr unterschiedliches Malignitätspotenzial aufweist, gilt als eine Brustkrebsvorstufe. Ob sich aus einem DCIS tatsächlich ein invasiver Brustkrebs entwickelt, kann aber nicht zuverlässig vorhergesagt werden [3].

Um die bestmögliche Behandlung zu gewährleisten, soll nach aktueller Leitlinienempfehlung die weiterführende Therapie der Patientinnen mit auffälligen Biopsien in zertifizierten Brustzentren erfolgen [3]. Sollte die Malignität der Probe pathologisch bestätigt werden, gibt es neben einer Operation verschiedene Therapiemöglichkeiten wie Bestrahlung, Hormon- und Chemotherapie. Dabei ist für alle nicht fortgeschrittenen Brustkrebskarzinome die vollständige Entfernung des Tumors Basis der Therapie [3].

In Deutschland wurde das Mammografie-Screening auf der Grundlage europäischer Leitlinien [9] in die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) über die Früherkennung von Krebserkrankungen mitaufgenommen. Im Jahr 2005 startete das nationale Screeningprogramm [3]. In Deutschland wird aktuell jede Frau im Alter zwischen 50 und 69 Jahren – sofern sie der Einladung nicht widersprochen hat – alle 2 Jahre zur Teilnahme am Mammografie-Screening eingeladen [10]. Nach den aktuellen Leitlinien der European Commission Initiative for Breast Cancer Screening and Diagnosis wird ein Mammografie-Screening zusätzlich für Frauen im Alter zwischen 45 und 49 Jahren, bei denen kein Verdacht auf Brustkrebs besteht und die ein durchschnittliches Brustkrebsrisiko aufweisen, empfohlen, ebenso wie für Frauen zwischen 70 und 74 Jahren. Für Frauen unter 45 Jahren wird kein Screening empfohlen, für Frauen über 74 Jahren gibt es aktuell keine Empfehlung für oder gegen ein Screening [11]. In außereuropäischen Leitlinien, wie der Leitlinie der Canadian Task Force on Preventive Health Care, wird hingegen für die Altersgruppe der Frauen zwischen 40 und 49 Jahren kein Mammografie-Screening empfohlen, Frauen im Alter zwischen 70 und 74 Jahren wird ebenso wie in der europäischen Leitlinie ein Screening alle 2 bis 3 Jahre empfohlen [6].

Ob und in welchem Maße auch Frauen zwischen 45 und 49 Jahren beziehungsweise Frauen, die 70 Jahre und älter sind, von einem Mammografie-Screening profitieren können, ist die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung.

2 Fragestellung

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind die Nutzenbewertung eines Screenings auf Brustkrebs mittels Mammografie im Vergleich zu keinem Screening (oder der alleinigen Palpation der Brust)

- bei Frauen im Alter zwischen 45 und 49 Jahren ohne Verdacht auf Brustkrebs und ohne spezifisch erhöhtes Brustkrebsrisiko (Fragestellung 1) sowie
- bei Frauen ab einem Alter von 70 Jahren ohne Verdacht auf Brustkrebs und ohne spezifisch erhöhtes Brustkrebsrisiko (Fragestellung 2)

hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

3 Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung für die Fragestellung 1 bildeten Frauen im Alter zwischen 45 und 49 Jahren, bei denen kein Verdacht auf Brustkrebs bestand und kein spezifisch erhöhtes Brustkrebsrisiko vorlag. Die Zielpopulation der Nutzenbewertung für die Fragestellung 2 bildeten Frauen im Alter von 70 Jahren und mehr, bei denen kein Verdacht auf Brustkrebs bestand und kein spezifisch erhöhtes Brustkrebsrisiko vorlag. Die Prüfintervention bildete für beide Fragestellungen das Mammografie-Screening. Als Vergleichsintervention galt kein Screening oder die alleinige Palpation der Brust.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität (zum Beispiel Gesamtmortalität und brustkrebspezifische Mortalität)
- Morbidität (zum Beispiel Brustamputationen, Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden, Überdiagnosen)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- unerwünschte Ereignisse

Es wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Studien, die von den Autorinnen und Autoren als randomisiert bezeichnet, jedoch im Rahmen der vorliegenden Bewertung als quasirandomisierte Studien aufgefasst wurden, wurden ebenfalls eingeschlossen. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

Für Fragestellung 1 (Frauen von 45 bis 49 Jahren) wurden Studien auch dann eingeschlossen, wenn weniger als 80 % der Frauen der relevanten Altersgruppe entsprachen bzw. es wurde auch auf Daten von Subgruppen zurückgegriffen, die sich auf die entsprechende 10-Jahres-Altersgruppe (z. B. 40 bis 49 Jahre) bezogen, weil hinreichend sicher plausibel war, dass die in einer solchen Studie bzw. in einer solchen Subgruppe gewonnenen Erkenntnisse auf die Zielpopulation der Frauen von 45 bis 49 Jahre anwendbar sind. Für Fragestellung 2 bestand das Problem der überlappenden Altersbereiche nicht, weil es keine Daten gab, die sich auf Frauen sowohl unter als auch über 70 Jahren bezogen. Waren in einer Fragestellung zu einem Endpunkt gar keine verwertbaren Daten der relevanten Altersgruppe oder der entsprechenden 10-Jahres-Altersgruppe verfügbar, wurde auf Daten einer Subgruppe mit einem breiteren Altersbereich zurückgegriffen und Fragen der Übertragbarkeit entsprechend berücksichtigt.

Parallel zur Erstellung des Berichtsplans erfolgte eine Suche nach systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews) und HTA Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Die Suche wurde auf die Publikationsjahre ab 2011 eingeschränkt.

Es wurde geprüft, ob mindestens 1 hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage für die Bewertung verwendet werden kann (im Folgenden: Basis-SÜ).

Da dies der Fall war, erfolgte in einem 2. Schritt eine ergänzende Suche nach Studien für den Zeitraum, der nicht durch die Basis-SÜ abgedeckt war.

Die systematische Literaturrecherche nach Studien wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, vom G-BA übermittelte Dokumente und die Sichtung von Referenzlisten.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Kriterien des Verzerrungspotenzials bewertet und das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

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

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

Abschließend erfolgte eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens und Schadens.

Falls kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden ableitbar war, wurde eine Aussage zum Potenzial der Behandlungsmethode getroffen.

Zusätzlich zur Nutzenbewertung wurde von einer externen Expertengruppe eine Modellierungsstudie erstellt. In der Modellierung wurden unter anderem die folgenden Zielparameter (Endpunkte) berechnet: das Lebenszeitrisiko, an entdecktem invasivem Brustkrebskarzinom zu versterben, die Restlebenserwartung, die lebensqualitätsadjustierte Restlebenserwartung in qualitätsadjustierten Lebensjahren (QALY) und das Lebenszeitrisiko für eine Überdiagnose (siehe Abschnitt A4, S. 19). Die Ergebnisse der Modellierung gingen

unterstützend in den Bericht ein. Details hierzu finden sich in Abschnitt 5. Die Methoden für diese Modellierung (und ihre Ergebnisse) werden im Abschnitt A4 dargestellt.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Es wurde 1 systematische Übersicht als Basis-SÜ bewertet und zum Zweck der Identifizierung von Primärstudien berücksichtigt.

Die Informationsbeschaffung ergab 9 für die Fragestellung relevante Studien, davon 8 randomisierte und 1 quasirandomisierte kontrollierte Studie. Es wurde 1 laufende Studie identifiziert. Geplante Studien wurden nicht identifiziert. Die letzte Suche fand am 11.03.2022 statt.

4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Alle 9 eingeschlossenen Studien schlossen Frauen im Alter von 45 bis 49 Jahren (Fragestellung 1) ein, auch wenn keine Studie hierbei den exakten Altersbereich der Fragestellung abbildet. Lediglich 3 Studien konnten identifiziert werden, in denen Frauen ab 70 Jahren (Fragestellung 2) eingeschlossen wurden. Diese 3 Studien bezogen sich auf Frauen bis maximal 74 Jahre zum Zeitpunkt der Randomisierung.

Die Studie AgeX Pilot [12] ist eine multizentrische Cluster-RCT mit 6 Brustkrebseinheiten im Vereinigten Königreich. Die Pilotstudie schloss zwischen Juni 2009 und Mai 2010 Frauen von 47 bis 49 Jahren und von 71 bis 73 Jahren ein. Die Studie wird somit sowohl für die Fragestellung 1 als auch für Fragestellung 2 herangezogen. Die Screeningphase dauerte nur 12 Monate, da es sich im Wesentlichen um eine Machbarkeitsstudie handelte (zur derzeit laufenden Studie AgeX, siehe Abschnitt 4.6). Entsprechend wurden auch keine Mortalitätsdaten erhoben, und es erfolgte auch keine Nachbeobachtung über die Screeningphase hinaus. In der Screeninggruppe erhielten die 47- bis 49-jährigen Frauen sowie die 70- bis 73-jährigen jeweils 1 Screening zusätzlich zum nationalen Screeningprogramm, das zwischen 50 und 70 Jahren angeboten wird.

Die Canadian National Breast Screening Study (CNBSS) [13] ist eine multizentrische RCT mit Studienzentren in Kanada. Sie startete 1980 und umfasst 2 Altersgruppen (Frauen von 40 bis 49 Jahren und Frauen von 50 bis 59 Jahren), von denen Daten aus der jüngeren Altersgruppe für die Fragestellung 1 herangezogen werden können. Vor der Randomisierung erhielten die Frauen eine klinische Untersuchung der Brust und eine Anleitung zur Selbstuntersuchung der Brust. Die Frauen der Interventionsgruppe wurden jährlich zum Screening eingeladen. Die Dauer der Screeningphase (der Begriff bezieht sich hier und im Folgenden auf die Zeitspanne, während der die eine Studiengruppe gescreent wird und die andere nicht) betrug bis zu 5 Jahre, die später rekrutierten Frauen nahmen jedoch nur an 3 oder 4 Screeningrunden teil. Die Frauen in der Vergleichsgruppe erhielten eine Anleitung zur Selbstuntersuchung der Brust und wurden jährlich angeschrieben.

Die **Edinburgh**-Studie [14] ist eine Cluster-RCT, die 1979 startete. Ein Großteil der Hausarztpraxen der Stadt willigte in die Teilnahme ein. Die Praxen wurden randomisiert der

Screening- oder der Kontrollgruppe zugeteilt. Die in der jeweiligen Praxis registrierten Frauen der Altersgruppe 45 bis 64 Jahre wurden entsprechend der Zuteilung der Praxis den Gruppen zugeteilt. Die Frauen der Interventionsgruppe wurden alle 2 Jahre über insgesamt 7 Jahre gescreent. Die Frauen in der Vergleichsgruppe wurden nicht gescreent.

Die Health-Insurance-Plan-of-Greater-New-York(**HIP**)-Studie [15] ist mit Abstand die älteste der eingeschlossenen Studien. Die HIP-Studie startete 1963 in New York und damit 13 Jahre früher als die zweitälteste eingeschlossene Studie. Bis 1966 wurden über 61 000 Frauen im Alter von 40 bis 64 Jahren rekrutiert und entweder einem jährlichen Screening für 4 Screeningrunden oder einer Gruppe ohne Screening randomisiert zugeteilt.

4 der eingeschlossenen Studien wurden in Schweden durchgeführt: die Göteborg-Studie [16], die Malmö-Studie [17], die Stockholm-Studie [18] und die Swedish-Two-County-Studie [19].

Die **Göteborg**-Studie startete 1982 in Göteborg und schloss etwa 52 000 Frauen im Alter von 39 bis 59 Jahren ein, davon war etwa die Hälfte der Frauen unter 50 Jahre. Die Screeningphase für diese Altersgruppe (39 bis 49 Jahre) betrug 7 Jahre. In dieser Zeit wurde den Frauen der Interventionsgruppe alle 18 Monate ein Screening angeboten, also insgesamt 5 Screeningrunden.

Die **Malmö**-Studie umfasst 2 Studienkollektive, die nach demselben Studienprotokoll rekrutiert wurden: Die erste Mammographic Screening Trial (MMST 1) startete 1976 und schloss Frauen ein, die bei der Rekrutierung zwischen 45 und 70 Jahre alt waren. Die Einteilung in Altersgruppen basierte in einer der Auswertungen auf dem exakten Alter bei der Randomisierung (anstatt auf dem Geburtsjahrgang), daher waren separate Daten für 70-jährige Frauen verfügbar, sodass die Studie sowohl für Fragestellung 1 als auch für Fragestellung 2 herangezogen werden konnte. In der MMST 2, die 1978 startete, wurden Frauen zwischen 44 und 49 Jahren rekrutiert. Die Screeningphase dauerte im Mittel 8,8 Jahre, bezogen auf die gesamte Studienpopulation (MMST 1 und 2). Die Frauen erhielten in der Zeit bis zu 9 (MMST 1) bzw. im Mittel 5 (MMST 2) Screenings bei einem Screeningintervall zwischen 1,5 und 2 Jahren. Die 70-jährigen Frauen erhielten maximal 6 Screenings. Separate Angaben zu den Screeningparametern für die beiden für den vorliegenden Bericht relevanten Altersgruppen waren nicht verfügbar.

Die 1981 gestartete **Stockholm**-Studie rekrutierte Frauen, die zu Studienbeginn zwischen 40 und 64 Jahre alt waren. Die Studie wurde in den zugehörigen Publikationen zwar als randomisiert bezeichnet, da die Zuteilung zur Screening- und Vergleichsgruppe jedoch anhand des Tages der Geburt erfolgte, wurde sie als quasirandomisiert klassifiziert. Die Frauen in der Interventionsgruppe wurden 2-mal mit einem Abstand von 2 Jahren gescreent und damit nur 1-mal mehr als die Frauen der Kontrollgruppe, die ein Abschlusscreening erhielten.

Die Cluster-RCT **Swedish Two County** rekrutierte ab 1977 Frauen in Kopparberg (Dalarna) und Östergötland und wertete Ergebnisse von Frauen zwischen 40 und 74 Jahren aus. Die

Studie wird somit sowohl für die Fragestellung 1 als auch für Fragestellung 2 herangezogen. Die Screeningphase dauerte zwischen 6 und 8 Jahre, und währenddessen erhielten die 40- bis 49-jährigen Frauen 4, die 70- bis 74-jährigen 2 Screeningrunden. Das geplante Screeningintervall betrug je nach Alter 2 oder 3 Jahre. Bei den Frauen von 40 bis 49 Jahren ergab sich im Mittel ein Screeningintervall von 24 Monaten, bei Frauen ab 50 Jahren von 33 Monaten; separate Angaben zu Frauen ab 70 Jahren waren nicht verfügbar.

In der **UK-Age**-Studie [20] wurden Frauen im Alter von 39 bis 41 Jahren bei Randomisierung eingeschlossen. Die Studie startete 1991 und umfasste 23 Studienzentren im Vereinigten Königreich. Die Screeningphase dauerte bis zum 48. Lebensjahr und damit zwischen 7 und 9 Jahre. Damit ist dies die einzige der eingeschlossenen Studien, deren Studienpopulation über die gesamte Screeningphase unter 50 Jahren blieb. Die Frauen in der Interventionsgruppe wurden jährlich zur Mammografie eingeladen. Die Frauen in der Vergleichsgruppe erhielten die Grundversorgung ohne Screening. Mit über 160 000 randomisierten Frauen ist die UK Age die größte eingeschlossene Studie.

In allen eingeschlossenen Studien außer der Studie AgeX Pilot wurde die brustkrebspezifische Mortalität als primärer Endpunkt betrachtet. Die Einschlusskriterien für alle Studien umfassten lediglich das Alter und den Wohnort der Frauen (in der HIP-Studie anstelle des Wohnortes die Mitgliedschaft beim HIP), Ausschlusskriterien wurden nur in 3 Studien genannt und umfassten neben einem früheren Mammakarzinom (CNBSS, Edinburgh- und Göteborg-Studie) eine bestehende Schwangerschaft sowie eine Mammografie im letzten Jahr (CNBSS). Im Weiteren unterschieden sich die Studien hinsichtlich der Screeningstrategie: Zwar erhielten alle Frauen in der Screeninggruppe ein Mammografie-Screening, jedoch variierten die Anzahl der Screeningrunden (1 bis 8) sowie das Screeningintervall, also der Abstand zwischen den Screeningrunden (12 bis 24 Monate). In 3 Studien (Göteborg, Stockholm, Swedish Two County) erhielten die Frauen aus der Vergleichsgruppe im Rahmen der Studie ein Screening nach Abschluss der Screeningphase. In weiteren 4 Studien startete bald nach Ende der Screeningphase das nationale Screeningprogramm (AgeX Pilot, Edinburgh, Malmö, UK Age), sodass anschließend die Frauen beider Gruppen – zum Teil beschränkt auf bestimmte Altersgruppen – ein Screeningangebot erhielten. In 1 Studie (AgeX Pilot) erfolgte für Frauen zwischen 71 und 73 Jahren das 1-malige Screening im Anschluss an das nationale Screeningprogramm. In den übrigen 2 Studien lagen keine Angaben dazu vor, ob und ggf. wann nach Ende der Screeningphase ein Screening aller Frauen erfolgte (CNBSS, HIP); zumindest bei der HIP-Studie kann jedoch vermutet werden, dass sich zunächst kein Screening aller Frauen anschloss.

Nur aus 1 der 9 Studien (CNBSS) lagen Angaben zur Charakterisierung der Studienpopulation vor. In dieser Studie wurden neben demografischen Angaben (z. B. Familienstand, berufliche Tätigkeit) auch ausgewählte prognostische Merkmale dargestellt (z. B. Reproduktionsstatus, Raucherstatus). Eine familiäre Vorbelastung, eines der wesentlichen prognostischen Merkmale, wiesen 9493 Frauen (37,6 %) der Interventionsgruppe bzw. 9652 Frauen (38,3 %) der Vergleichsgruppe auf.

4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Aus 9 Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 1 zeigt die Übersicht der verwertbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien. Zu Mastektomien lagen nur zu Fragestellung 1 verwertbare Daten vor. Zu unerwünschten Ereignissen und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen aus keiner Studie verwertbare Daten vor.

Bis auf die UK-Age-Studie, die Frauen zwischen 39 und 41 Jahren einschloss, enthielten alle Studien nach Alterssubgruppen aufgeschlüsselte Ergebnisse, meist zusammengefasst zu 10-Jahres-Altersgruppen (z. B. 40 bis 49 Jahre), jeweils bezogen auf das Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung.

Herangezogene Alterssubgruppen für Fragestellung 1

Daten zu genau der relevanten Altersgruppe der 45- bis 49-Jährigen lagen nur vereinzelt vor. Es erschien jedoch hinreichend sicher plausibel, dass die Ergebnisse von etwas jüngeren Frauen auf die eigentliche Zielpopulation anwendbar sind. Es wurden daher Daten aller Alterssubgruppen herangezogen, die den Altersbereich 39 bis 49 Jahre beinhalteten (z. B. 39–49 Jahre, 39–41 Jahre, 45–49 Jahre, 47–49 Jahre).

Herangezogene Alterssubgruppen für Fragestellung 2

Aus der Studie AgeX Pilot konnten Daten zur Altersgruppe der 71- bis 73-Jährigen herangezogen werden. Aus der Studie Malmö konnten Daten zur Alterssubgruppe der über 69-Jährigen herangezogen werden. Es kann davon ausgegangen werden, dass es sich dabei ausschließlich um 70-jährige Frauen handelte (siehe Abschnitt 4.2). Aus der Studie Swedish Two County wurden Daten zur Alterssubgruppe der 70- bis 74-Jährigen herangezogen.

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkte						
	Mortalität		Morbidität				LQ
	Gesamtmortalität	Brustkrebspezifische Mortalität	Mastektomien	Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden	Unerwünschte Ereignisse	Überdiagnosen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Instrument)
Fragestellung 1							
AgeX Pilot	–	–	–	●	–	–	–
CNBSS	●	●	●	●	–	●	–
Edinburgh	–	●	–	–	–	–	–
Göteborg	●	●	–	●	–	●	–
HIP	–	●	–	●	–	●	–
Malmö	–	●	–	–	–	●	–
Stockholm	–	●	–	●	–	–	–
Swedish Two County	●	●	–	–	–	●	–
UK Age	●	●	–	●	–	●	–
Fragestellung 2							
AgeX Pilot	–	–	–	●	–	–	–
Malmö	–	●	–	–	–	–	–
Swedish Two County	●	●	–	–	–	●	–
●: Daten vorhanden und verwertbar –: Daten nicht vorhanden oder nicht verwertbar CNBSS: Canadian National Breast Screening Study; HIP: Health Insurance Plan of Greater New York; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität							

4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien wurde endpunktübergreifend für 1 Studie (UK Age) als niedrig und für die übrigen 8 Studien als hoch eingestuft. Bei den 3 Studien, die für beide Fragestellungen herangezogen wurden, ergaben sich keine Unterschiede in der Einschätzung des Verzerrungspotenzials je nach Fragestellung.

Bei 7 von 8 Studien mit hohem Verzerrungspotenzial war unklar, ob die Zuteilung zur Interventions- und Kontrollgruppe verdeckt erfolgte. An dieser Stelle ist besonders auf die Studie CNBSS hinzuweisen. In dieser Studie erfolgte vor Randomisierung eine klinische

Untersuchung der Brust. Im Vergleich zu anderen Studien, die in der Screeninggruppe jeweils weniger Fälle von fortgeschrittenem Brustkrebs als in den Kontrollgruppe diagnostizierten, fällt auf, dass im Screeningarm der CNBSS deutlich mehr Fälle von fortgeschrittenem Brustkrebs als in der Kontrollgruppe auftraten [21]. In der Literatur wurde daher von einigen Autorinnen und Autoren kritisch hinterfragt, ob Frauen mit tastbarem Tumor in der klinischen Untersuchung möglicherweise eher der Screeninggruppe zugeordnet wurden [21-23]. Träfe dies zu, wären die Ergebnisse der CNBSS in Bezug auf alle Endpunkte möglicherweise stark zuungunsten des Screenings verzerrt und nur unter Einschränkungen heranzuziehen. Die bevorzugte Zuordnung von Frauen mit tastbarem Tumor zur Screeninggruppe würde unter anderem dazu führen, dass in dieser Gruppe die Gesamtzahl der Brustkrebsfälle im Vergleich zur Kontrollgruppe überschätzt wird. In der Folge wäre keine valide Einschätzung hinsichtlich der Überdiagnosen möglich, weil nicht nur durch das Screening mehr Brustkrebsfälle in der Interventionsgruppe identifiziert werden, sondern zusätzliche Fälle aus der willkürlichen Zuordnung von Frauen mit auffälligen Tastbefunden resultierten. Damit würde der Screeningeffekt für den Endpunkt Überdiagnosen potenziell überschätzt. Da zudem die Prognose eines fortgeschrittenen Brustkrebses ungünstiger ist als die eines frühen Brustkrebs, wäre zu erwarten, dass die erhöhte Anzahl an Frauen mit fortgeschrittenem Brustkrebs in der Screeninggruppe zu einer erhöhten Mortalität im Vergleich zur Kontrollgruppe führt. In der Konsequenz käme es zu einer Unterschätzung des Screeningeffekts. Ob eine solche willkürliche Zuordnung und damit einhergehende Verzerrung tatsächlich erfolgte, bleibt jedoch anhand der Angaben unbekannt.

Bei 4 Studien (Edinburgh, Göteborg, HIP, Swedish Two County) war zusätzlich unklar, ob die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde. Bei der Studie Edinburgh führte die Clusterrandomisierung zu Gruppenunterschieden im sozialen Status [24] und damit zu offenbar ungleichen Gruppen, was sich auch in einer deutlich unterschiedlichen Gesamtmortalität zeigte (bezogen auf die gesamte Studienpopulation der 45- bis 64-Jährigen, bereits aus diesem Grund im Bericht nicht dargestellt). Eine relevante Verzerrung der Ergebnisse zur brustkrebspezifischen Mortalität war daher ebenfalls möglich; dies wurde im Rahmen von Sensitivitätsanalysen berücksichtigt.

Bei 1 weiteren Studie – Stockholm – war die Erzeugung der Randomisierungssequenz nicht adäquat, da die Zuteilung zu den Gruppen anhand des Geburtsdatums erfolgte. Die Stockholm-Studie wurde daher als quasirandomisiert aufgefasst.

Das endpunktübergreifend hohe Verzerrungspotenzial schlägt sich direkt auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial nieder, sodass alle in diesen 8 Studien berichteten Ergebnisse ein hohes endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial aufweisen.

Die Kriterien des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials wurden somit nur für die Studie UK Age bewertet. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu Gesamtmortalität, Brustkrebsmortalität und Überdiagnosen wurde als niedrig bewertet. Für die Ergebnisse zu Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden (Biopsien mit benignem

Befund) wurde es hingegen als hoch bewertet, da die Verblindung der Endpunkterheber und die adäquate Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips wegen unzureichender Beschreibung unklar waren.

4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

4.5.1 Fragestellung 1: Altersgruppe 45 bis 49 Jahre

4.5.1.1 Ergebnisse zur Mortalität

Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Zur Gesamtmortalität lagen verwertbare, nach Alterssubgruppen getrennte Daten vor aus 1 Studie mit hoher (UK Age) und 3 Studien mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit (CNBSS, Göteborg, Swedish Two County). Aus 3 Studien (CNBSS, Göteborg, Swedish Two County) wurden Daten von 10-Jahres-Altersgruppen (40–49 bzw. 39–49 Jahre) herangezogen, aus der 4. Studie (UK Age) Daten der gesamten Studienpopulation, Frauen zwischen 39 und 41 Jahren. Die Ergebnisse bezogen sich auf Beobachtungsdauern zwischen 7,9 und 22,8 Jahren seit Randomisierung, wobei in 2 Studien (CNBSS, UK Age) Daten zu mehreren Zeitpunkten verfügbar waren. In den gepoolten Schätzer gingen Daten von 7,9 bis 13 Jahren Beobachtungsdauer ein.

Weder in der Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit zu 3 verschiedenen Zeitpunkten noch im gepoolten Schätzer aus allen 4 Studien zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt (Inzidenzdichtequotient [IDR] 0,98; 95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI]: [0,90; 1,08]; $p = 0,602$).

Für die Merkmale Screeningintervall und Screeningphasendauer zeigte sich keine Effektmodifikation auf die Gesamtmortalität. Zur Untersuchung einer Effektmodifikation durch die Merkmale Alter und Brustdichte lagen keine Daten vor.

Somit ergibt sich für die Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Mammografie-Screenings.

Ergebnisse zur brustkrebspezifischen Mortalität

Zur brustkrebspezifischen Mortalität lagen verwertbare Daten aus allen 8 Studien vor, davon aus 1 Studie (UK Age) mit hoher, aus 6 mit mäßiger (CNBSS, Edinburgh, Göteborg, HIP, Malmö, Swedish Two County) und aus 1 mit geringer qualitativer Ergebnissicherheit (Stockholm). Aus 3 Studien (CNBSS, Stockholm, Swedish Two County) wurden Daten allein von 10-Jahres-Altersgruppen (40–49 bzw. 39–49 Jahre) herangezogen, aus 1 Studie (Edinburgh) alle in der 5-Jahres-Altersgruppe (45–49 Jahre), aus 2 Studien sowohl der 10- als auch der 5-Jahres-Altersgruppe (Göteborg, HIP), aus 1 Studie von 44- bis 49-Jährigen (Malmö) und aus 1 Studie die gesamte Studienpopulation der 39- bis 41-Jährigen (UK Age). Aus der Göteborg- und der HIP-Studie wurden primär die Daten der 5-Jahres-Altersgruppe herangezogen, während die Daten der 10-Jahres-Altersgruppe, die eigentlich weniger gut zur Berichtsfragestellung passen, dazu verwendet wurden, um in einer Sensitivitätsanalyse zu

prüfen, welchen Einfluss ein breiteres Fassen der Altersgruppengrenze insgesamt hat. Dargestellt wurden Ergebnisse von Beobachtungsdauern zwischen 4 und 24 Jahren seit Randomisierung.

Es wurden Metaanalysen zu 4 verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt und darin jeweils Ergebnisse zu ca. 5, 10, 15 und 20 Jahren nach Randomisierung zusammengefasst. Zum Zeitpunkt ca. 10 Jahre konnten Daten aus allen 8 Studien einbezogen werden, zu den anderen Zeitpunkten jeweils nur aus 4 bzw. 5 Studien.

Weder in den Ergebnissen der 1 Studie mit hoher Ergebnissicherheit (UK Age), die in die Metaanalysen zu den 4 Zeitpunkten eingingen, noch im jeweiligen gepoolten Schätzer ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied. In der Metaanalyse zum Zeitpunkt ca. 10 Jahre – der Zeitpunkt, zu dem die meisten Daten vorlagen – wird die statistische Signifikanz knapp verfehlt (IDR 0,85; 95 %-KI: [0,73; 1,002]; $p = 0,052$).

In der Studie UK Age lagen Daten zu 2 verschiedenen Messzeitpunkten vor (9 Jahre und 10,7 Jahre), die beide zum Zeitpunkt ca. 10 Jahre passten und von denen die Daten zum späteren Zeitpunkt (10,7 Jahre) für die Hauptanalyse ausgewählt wurden. Die Daten zum Zeitpunkt 9 Jahre nach Randomisierung (ebenfalls hohe Ergebnissicherheit) zeigten einen statistisch signifikanten Effekt (IDR 0,75; 95 %-KI: [0,58; 0,96]). Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurde überprüft, inwieweit es einen Unterschied macht, welcher der beiden zu dieser Analyse passenden Zeitpunkte der UK-Age-Studie in die Metaanalyse eingeht. Diese Sensitivitätsanalyse ergab – im Unterschied zur Hauptanalyse – ein statistisch signifikantes Ergebnis (IDR 0,83; 95 %-KI: [0,70; 0,99]; $p = 0,041$). Aus dem statistisch signifikanten Ergebnis der Einzelstudie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit ergibt sich bereits ein Hinweis auf einen Effekt. Der gepoolte Schätzer aus allen Studien bestätigt diesen Effekt. Daher wird in der Sensitivitätsanalyse ein Beleg für einen Effekt zugunsten des Mammografie-Screenings abgeleitet.

Eine mögliche Erklärung dafür, dass sich in der Studie UK Age ein Effekt zu 9 Jahren zeigte, jedoch nicht mehr zu 10,7 Jahren, sehen die Autorinnen und Autoren der Studie darin, dass sich zwar für Frauen mit Tumoren im Stadium 1 und 2 sowohl kurzfristig als auch langfristig ein Überlebensvorteil zeigte, für Frauen mit Tumoren im Stadium 3 jedoch nur innerhalb der ersten 10 Jahre. Daraus schlossen sie, dass das Screening bei aggressiveren Tumoren zwar das Überleben verlängert, den Tod durch Brustkrebs jedoch nicht verhindern kann und so der Effekt wieder verdünnt wird. Diese Erklärung erscheint plausibel, und eine Verlängerung des Überlebens ist ebenfalls als Vorteil zu werten.

In der gemeinsamen Betrachtung der Hauptanalyse zu 10 Jahren (die nur knapp die statistische Signifikanz verfehlt) und der Sensitivitätsanalyse mit den 9-Jahres-Daten der UK-Age-Studie (Beleg für einen Effekt) ergibt sich daher ein Anhaltspunkt für einen Nutzen des Mammografie-Screenings.

Dass sich zu den anderen Zeitpunkten (5, 15 und 20 Jahre) kein statistisch signifikanter Effekt zeigte, steht nicht im Widerspruch zu den Ergebnissen zu 10 Jahren. Denn zu den anderen Zeitpunkten lagen Daten aus nur 4 bzw. 5 Studien vor, mit entsprechend geringerer Präzision des gepoolten Effektschätzers. Außerdem ist ein Effekt am ehesten zu den Zeitpunkten ca. 10 und 15 Jahre erwartbar, ausgehend davon, dass es mindestens 9 bis 12 Jahre dauert, bis sich ein Effekt des Screenings abzeichnen kann [25], sowie davon, dass ein ggf. vorhandener Effekt nach Ende der Screeningphase mit zunehmender Zeit erwartbar wieder verdünnt wird.

Weitere Sensitivitätsanalysen widersprachen diesen Ergebnissen nicht.

Für die Merkmale Screeningintervall und Screeningphasendauer zeigte sich keine Effektmodifikation. Zur Untersuchung einer Effektmodifikation durch die Merkmale Alter und Brustdichte lagen keine Daten vor.

Insgesamt ergibt sich somit aus den Ergebnissen zur brustkrebsspezifischen Mortalität ein Anhaltspunkt für einen Nutzen des Mammografie-Screenings.

Zusammenfassende Betrachtung für die Mortalität

Für die Gesamtmortalität zeigte sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Mammografie-Screenings, für die brustkrebsspezifische Mortalität hingegen ein Anhaltspunkt für einen Nutzen. Da andere Todesursachen als Brustkrebs in dieser Altersgruppe viel häufiger sind – lediglich 12,7 % der Todesfälle bei Frauen in einem Alter von 45 bis 54 Jahren sind zurückzuführen auf Brustkrebs (ICD-10-Code C50) [26] –, spricht das Ergebnis zur Gesamtmortalität nicht gegen einen Nutzen bezüglich des Mammografie-Screenings.

4.5.1.2 Ergebnisse zu Mastektomien

Das Mammografie-Screening zielt darauf ab, die Mortalität durch Brustkrebs zu verringern, indem Brustkrebsfälle bereits in einem früheren Stadium entdeckt und behandelt werden. Darüber hinaus ist mit dem Behandlungsbeginn in einem früheren Krankheitsstadium die Erwartung verbunden, dass die Therapie weniger invasiv ausfallen kann, ohne damit den Behandlungserfolg zu gefährden. Ein Vorteil für Brustkrebs-Patientinnen kann sich daher daraus ergeben, dass häufiger brusterhaltend operiert werden kann, ohne dass sich dies nachteilig auf die Mortalität auswirkt. Ein geringerer Anteil Mastektomien an allen Brustkrebs-Operationen in der Screeninggruppe ist jedoch nur dann als Vorteil zu werten, wenn auch die absolute Rate der Mastektomien bezogen auf alle randomisierten Frauen in der Screeninggruppe geringer ist als in der Kontrollgruppe.

Zu Brustkrebs-Operationen lagen verwertbare Daten aus 1 Studie mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor (CNBSS). Verfügbar waren Ergebnisse von 40- bis 49-Jährigen. In der Studie wurden brusterhaltende Operationen (OPs) und Mastektomien berichtet. Herangezogen wurden die Ergebnisse nach 7 Jahren. Lediglich ergänzend dargestellt werden die Ergebnisse nach der 1. Screeningrunde. Denn zu diesem Zeitpunkt ist eine relevant höhere Anzahl Mastektomien erwartbar, da durch das Screening auch mehr Brustkrebsfälle entdeckt werden.

Wie zu erwarten, zeigte sich nach der 1. Screeningrunde sowohl hinsichtlich OPs gesamt (Odds Ratio [OR] 1,58; 95 %-KI: [1,15; 2,18]; $p = 0,004$) als auch hinsichtlich Mastektomien (OR 1,67; 95 %-KI: [1,10; 2,52]; $p = 0,014$) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Screenings. Der Anteil der Mastektomien an allen Brustkrebs-Operationen war dabei zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich (61,2 % vs. 58,1 %; OR 1,14; 95 %-KI: [0,60; 2,18]; $p = 0,709$).

Nach 7 Jahren war zwar die Anzahl der OPs insgesamt in der Screeninggruppe statistisch signifikant höher als in der Kontrollgruppe (OR 1,33; 95 %-KI: [1,15; 1,54]; $p < 0,001$). Bei den Mastektomien zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (OR 1,17; 95 %-KI: [0,94; 1,45]; $p = 0,158$). Auch der Anteil der Mastektomien an allen Brustkrebs-Operationen war zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich (44,1 % vs. 50,2 %; OR 0,78; 95 %-KI: [0,58; 1,05]; $p = 0,116$).

Die höhere Anzahl OPs in der Screeninggruppe nach 7 Jahren ging also nicht einher mit einer reduzierten absoluten Rate der Mastektomien, also einer erkennbar geringeren Invasivität der OPs. Basierend darauf ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Mammografie-Screenings.

4.5.1.3 Ergebnisse zu Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden

Für den Endpunkt Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden wurden Angaben für Screeningteilnehmerinnen herangezogen, die einen positiven Screeningbefund hatten und für die sich in der nachfolgenden invasiven Abklärungsdiagnostik der Verdacht auf Brustkrebs nicht bestätigt hat. Für den Endpunkt wurden sowohl Daten zur rein diagnostisch interventionellen Abklärung herangezogen als auch Daten zu chirurgisch therapeutischen Eingriffen, wenn die Behandlung und Diagnostik von Brustgewebe unklarer Dignität nicht eindeutig voneinander zu trennen waren. Verfügbar waren Ergebnisse zu Biopsien mit benignem Befund (AgeX Pilot, CNBSS, HIP, Malmö, Stockholm, UK Age) sowie OPs mit benignem Befund (AgeX Pilot, Göteborg). Daten zu diesem Endpunkt beziehen sich definitionsgemäß nur auf die gescreenten Frauen. Ein Gruppenvergleich entfällt damit, auch wenn diagnostische und therapeutische Eingriffe mit benignem Befund auch in der Kontrollgruppe auftreten können.

Zu Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden lagen verwertbare Daten aus 6 Studien vor, davon aus 5 Studien Ergebnisse mit mäßiger (AgeX Pilot, CNBSS, HIP, Malmö, UK Age) und aus 1 mit geringer qualitativer Ergebnissicherheit (Stockholm). Es wurden Daten von 10-Jahres-Altersgruppen (40–49 Jahre; CNBSS, HIP), 5-Jahres-Altersgruppen (45–49 Jahre; Malmö, Stockholm) bzw. der gesamten Studienpopulation der 47- bis 49-Jährigen (AgeX Pilot) und der 39- bis 41-Jährigen (UK Age) herangezogen. Die Darstellung der Ereignisse erfolgte in den Studien unterschiedlich: In 1 Studie (HIP) waren lediglich Daten zum Anteil der Biopsien mit benignem Befund an allen Biopsien verfügbar, ohne Angabe des Bezugszeitraums. Die Ergebnisse der übrigen 5 Studien bezogen sich entweder auf die Anzahl je Screeningjahr (bis maximal 5 Jahre; CNBSS) oder je Screeningrunde (bis maximal 5 Runden;

Malmö, Stockholm, UK Age) oder kumulativ auf den gesamten Beobachtungszeitraum (AgeX Pilot: 12 Monate; Malmö: 10 bis 15,5 Jahre). Daher wurde für diesen Endpunkt keine zusammenfassende Gesamtschätzung angegeben, sondern nachfolgend eine Spanne der Effektschätzer aus den einzelnen Studien [Minimum; Maximum].

Der Anteil der Frauen in der 1. Screeningrunde bzw. im 1. Jahr, bei denen eine Biopsie nur aufgrund des falsch-positiven Ergebnisses im Screening erfolgte, reichte von 0,16 % bis 3,4 %. In den nachfolgenden Screeningrunden bzw. Jahren lagen die Anteile je Runde bzw. Jahr mit 0,07 % bis 1,8 % etwas niedriger. Der Anteil der Biopsien mit benignem Befund an allen Biopsien betrug 90 % (HIP-Studie).

Der Anteil der Screeningteilnehmerinnen, bei denen eine Operation nur aufgrund eines falsch-positiven Ergebnisses im Screening erfolgte, lag in der 1. Screeningrunde zwischen 0,15 % (AgeX Pilot) und 0,27 % (Göteborg), in den nachfolgenden Runden zwischen 0,03 % und 0,13 % (Göteborg). Der Anteil von Operationen mit benignem Befund an allen Brustkrebs-Operationen lag dabei in der Göteborg-Studie zwischen 16 % (4/25) und 65 % (32/49), der Anteil der chirurgischen Eingriffe mit benignem Befund in der AgeX-Pilot-Studie bei 23 % (19/84). Es ist zu erwarten, dass mit aktueller Diagnostik weniger Operationen mit benignem Befund vorkommen als in den 1980-er Jahren, als die Göteborg-Studie durchgeführt wurde. Die Ergebnisse der Studie AgeX Pilot spiegeln daher eher den aktuellen Stand wider.

Somit ergibt sich für Konsequenzen aus falsch-positiven Befunden – basierend auf den Ergebnissen zu Biopsien mit benignem Befund und Operationen mit benignem Befund – insgesamt ein Hinweis auf einen Schaden des Mammografie-Screenings.

4.5.1.4 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Zu diesem Endpunkt lagen keine Daten vor.

4.5.1.5 Ergebnisse zu Überdiagnosen

Zu den Überdiagnosen (basierend auf Brustkrebsinzidenzen) lagen Daten aus 6 Studien vor, davon aus 1 Studie mit hoher (UK Age) und aus 5 mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit (CNBSS, Göteborg, HIP, Malmö, Swedish Two County). Aus 5 Studien lagen Daten von 10-Jahres-Altersgruppen vor (CNBSS, HIP, Swedish Two County: 40–49 Jahre; Göteborg: 39–49 Jahre; Malmö: 45–54 Jahre). In 2 Studien lagen zusätzlich Daten zu 5-Jahres-Altersgruppen vor (Göteborg, HIP: 45–49 Jahre). Aus 1 Studie (UK Age) lagen Daten zu 39- bis 41-Jährigen vor.

Die für diese Bewertung zugrunde gelegte Methodik zur Berechnung von Überdiagnosen war nur in 2 Studien sinnvoll anwendbar (CNBSS, HIP). Denn diese Berechnung beruht auf einem Vergleich der Brustkrebsinzidenz der gescreenten Frauen mit einer Kontrollgruppe ohne Screening, in der also nur symptomatische Brustkrebsfälle erfasst wurden. In den anderen 4 Studien erfolgte jeweils ein Abschlusscreening in der Kontrollgruppe bzw. ein Screening aller Frauen nach Ende der Screeningphase. Sobald auch eine Kontrollgruppe gescreent wird,

werden in dieser Gruppe prä- und asymptomatische Brustkrebsfälle mit enthalten sein. Daher lässt die hier angewendete Methodik in solchen Fällen keine ausreichend validen Ergebnisse der Überdiagnosen erwarten.

Überdiagnosen bezogen auf die zum Screening eingeladenen Frauen

In der Studie CNBSS betrug das Risiko für eine Überdiagnose bezogen auf die zum Screening eingeladenen Frauen 0,41 %. Mit 0,04 % (Altersgruppe 40–49 Jahre) bzw. 0,01 % (Altersgruppe 45–49 Jahre) lagen die Werte in der Studie HIP deutlich niedriger.

Wird die bei den anderen 4 Studien eingeschränkte Validität der Berechnungsmethode außer Acht gelassen, würde sich für die Studie Malmö ein Risiko von 0,49 % (nach dem Screening der Kontrollen) und für die Studie Swedish Two County ein Risiko von 0,25 % (nach dem Screening der Kontrollen) ergeben. Diese beiden Werte liegen in der Größenordnung zwischen denen der Studien CNBSS und HIP.

Für die Studien Göteborg und UK Age war auch eine näherungsweise Berechnung des Risikos für Überdiagnosen wie bei den Studien Malmö und Swedish Two County nicht möglich, da zu den berichteten Auswertungszeitpunkten die Anzahl der Brustkrebsdiagnosen in der Kontrollgruppe höher war als in der Screeninggruppe. Allerdings haben die Autorinnen und Autoren der UK-Age-Studie selbst einen Wert von 0,2 % bezogen auf die zum Screening eingeladenen Frauen berichtet [27]. In die Berechnung flossen dabei die Testsensitivität und die Sojourn Time (Dauer der präklinischen Detektierbarkeit des asymptomatischen Brustkrebses) ein, die mittels der Intervallkarzinome geschätzt wurde. Der berichtete Wert von 0,2 % liegt zwischen den in diesem Bericht berechneten Werten der anderen eingeschlossenen Studien.

Anzumerken ist, dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der für die Studie CNBSS ermittelte Wert von 0,41 % überschätzt ist. Wie in Abschnitt 4.2 und 4.4 beschrieben, erfolgte bei allen Frauen vor Randomisierung eine klinische Untersuchung der Brust. Im Verlauf der Studie wurde eine auffällige Häufung von fortgeschrittenen Brustkrebsfällen in der Screeninggruppe beobachtet, die vermutlich bereits bei der Eingangsuntersuchung tastbar gewesen waren. Es wurde daher von einigen Autorinnen und Autoren der Verdacht geäußert, dass Frauen mit auffälligem oder unklarem Befund möglicherweise bevorzugt der Screeninggruppe zugeordnet wurden [22]. Träfe dies zu, wäre hiervon sowohl in der Screeninggruppe als auch in der Kontrollgruppe die Anzahl von Brustkrebsdiagnosen insgesamt beeinflusst, was zu einer Überschätzung des Risikos für eine Überdiagnose führen würde.

In der Gesamtschau der Ergebnisse aller Studien ergibt sich hieraus aber keine Einschränkung, da die Werte für das Überdiagnoserisiko bezogen auf die zum Screening eingeladenen Frauen in der Altersgruppe zwischen 45 und 49 Jahren in allen Studien mit 0,01 % bis 0,41 % in eine Richtung zeigen. Auf eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse wurde verzichtet, da die Anteile deutlich unterschiedlich sind.

Überdiagnosen bezogen auf die Frauen mit Brustkrebsdiagnose während der Screeningphase

In der Studie CNBSS lag das Risiko für eine Überdiagnose bei Frauen, die eine Brustkrebsdiagnose während der Screeningphase erhalten hatten, bei 31,61 %. Mit 8,06 % (Altersgruppe 40–49 Jahre) bzw. 2,63 % (Altersgruppe 45–49 Jahre) lagen die Werte in der Studie HIP deutlich niedriger.

Wird die bei den anderen 4 Studien eingeschränkte Validität der Berechnungsmethode außer Acht gelassen, würde sich für die Studie Malmö ein Risiko von 12,98 % (nach dem Screening der Kontrollen) und für die Studie Swedish Two County von 21,00 % (nach dem Screening der Kontrollen) ergeben. Diese beiden Werte liegen in der Größenordnung zwischen denen der Studien CNBSS und HIP.

Für die Studien Göteborg und UK Age war auch eine näherungsweise Berechnung des Risikos für Überdiagnosen bei Frauen, die eine Brustkrebsdiagnose während der Screeningphase erhalten hatten, nicht möglich, da zu den berichteten Auswertungszeitpunkten die Anzahl der Brustkrebsdiagnosen in der Kontrollgruppe höher war als in der Screeninggruppe. Allerdings nennen die Autorinnen und Autoren der UK-Age-Studie selbst einen Wert von 8,5 % [27]. In die Berechnung flossen dabei die Testsensitivität und die Sojourn Time ein, die mittels der Intervallkarzinome geschätzt wurde. Der berichtete Wert von 8,5 % liegt zwischen den in diesem Bericht berechneten Werten der anderen eingeschlossenen Studien.

Wie bereits im oberen Abschnitt angemerkt, kann nicht ausgeschlossen werden, dass der berechnete Wert der CNBSS das Risiko einer Überdiagnose überschätzt.

In der Gesamtschau der Ergebnisse aller Studien ergibt sich hieraus aber keine Einschränkung, da die Werte für das Überdiagnoserisiko bei Frauen in der Altersgruppe zwischen 45 und 49 Jahren, die eine Brustkrebsdiagnose während der Screeningphase erhalten hatten, in den Studien mit 2,63 % und 31,61 % in eine Richtung zeigen. Auf eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse wurde verzichtet, da die Anteile deutlich unterschiedlich sind.

Zusammenfassende Betrachtung für die Überdiagnosen

Nach der invasiven Diagnostik zur Diagnosesicherung erfolgt bei nahezu allen Brustkrebsdiagnosen eine Therapie. Sowohl die weitergeführte Diagnostik als auch die anschließende Behandlung bergen ein Risiko von unerwünschten Nebenwirkungen und Komplikationen. Da eine Überdiagnose die Diagnose einer Erkrankung darstellt, die sich ohne ein Screening nie bemerkbar gemacht und keine Beschwerden ausgelöst hätte, sind die nachfolgenden Interventionen samt ihrer Folgen überflüssig. Auch wenn heute zum Teil schonendere Therapieansätze zum Zuge kommen (z. B. häufiger brusterhaltende Operationen statt Mastektomien), bleibt eine Übertherapie ein Schaden.

Insgesamt ergibt sich somit ein Anhaltspunkt für einen Schaden des Mammografie-Screenings im Vergleich zu keinem Screening bezüglich des Endpunkts Überdiagnosen bei Frauen zwischen 45 und 49 Jahren.

4.5.1.6 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Zu diesem Endpunkt lagen keine Daten vor.

4.5.2 Fragestellung 2: Altersgruppe ab 70 Jahre

4.5.2.1 Ergebnisse zur Mortalität

Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Zur Gesamtmortalität lagen verwertbare Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Swedish Two County) zum Zeitpunkt 7,9 Jahre nach Randomisierung vor.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt (RR 0,98; 95 %-KI: [0,93; 1,03]; $p = 0,384$).

Zur Untersuchung von Effektmodifikatoren lagen keine geeigneten Daten vor.

Somit ergibt sich für die Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Mammografie-Screenings bei Frauen ab 70 Jahren.

Ergebnisse zur brustkrebspezifischen Mortalität

Zur brustkrebspezifischen Mortalität lagen verwertbare Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus beiden Studien vor. Aus der Studie Malmö waren Daten verfügbar zu 13,6 Jahren nach Randomisierung, aus der Studie Swedish Two County zu 7,9, 10,8 und 20 Jahren. Wegen der unterschiedlichen Datenschnitte wurden nur die Ergebnisse zu 13,6 und 10,8 Jahren metaanalytisch zusammengefasst.

Im gepoolten Schätzer aus beiden Studien ergab sich zu diesem Zeitpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied (IDR 0,91; 95 %-KI: [0,61; 1,36]; $p = 0,655$). Das Ergebnis des gepoolten Schätzers wird dabei wegen der etwa um den Faktor 20 höheren Gewichtung von der Studie Swedish Two County bestimmt. Die Ergebnisse zu den weiteren 2 Zeitpunkten in der Studie Swedish Two County ergaben zwar ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied, aber deutlich günstigere Effektschätzer (7,9 Jahre: IDR 0,77; 95 %-KI: [0,47; 1,27]; $p = 0,3$; 20 Jahre: RR 0,76; 95 %-KI: [0,53; 1,08]; $p = 0,113$). Warum der mittlere Datenschnitt ein anderes Ergebnis lieferte als die konsistenten Ergebnisse vorher und nachher, ist unklar. Für die weitere Abwägung werden alle Ergebnisse zugrunde gelegt.

Für die Interpretation ist zu berücksichtigen, dass in der Studie Swedish Two County die Fallzahl für die Altersgruppe der 70-74-Jährigen erheblich niedriger ist als für die mittleren Altersgruppen (z. B. nur halb so groß wie diejenige für die 60-69-jährigen Frauen). Daraus resultiert eine entsprechend geringere Präzision der Schätzung. Der relative Effekt bei den Frauen von 70 bis 74 Jahren – z. B. bei Betrachtung der 20-Jahres-Ergebnisse (IDR 0,76, 95 %-

KI: [0,53; 1,08]) – ist jedoch konsistent mit dem in den mittleren Altersgruppen (50–59 Jahre: RR 0,86; 95 %-KI: [0,68; 0,97]; 60–69 Jahre: RR 0,67; 95 %-KI: [0,54; 0,83], siehe z. B. Metaanalysen in [28]). Die Ergebnisse der Studie lassen erkennen, dass der Effekt bei den Frauen zwischen 70 und 74 Jahren etwas kleiner sein könnte als in dem mittleren Alterssegment, dass es aber keinen Anlass gibt, anzunehmen, dass die Effekte sich gravierend unterscheiden, es hier keinen Effekt gibt oder gar eine Effekturnkehr vorliegt.

Die beiden Studien, hier maßgeblich die Studie Swedish Two County, sind die beste Evidenz, die zu dieser Teilfragestellung vorliegt. Bei der Interpretation ist allerdings zu berücksichtigen, dass das Screening vor mehr als 40 Jahren begonnen wurde. Seitdem erhöhte sich die Restlebenserwartung 70-jähriger Frauen (von 1986/1988 bis 2018/2020) um durchschnittlich 3,5 Jahre (von 13,5 auf 17,0 Jahre) [29], also um gut 25 %. Der oben beschriebene konsistente Effekt wird weiter durch die plausible Annahme gestützt, dass 65- bis 69-jährige Frauen in den 1980-er Jahren in Gesundheitszustand und Lebenserwartung heutigen 70- bis 74-jährigen Frauen entsprechen und sich damit der Effekt des Screenings auf die Mortalität der damals 60- bis 69-jährigen Frauen im Wesentlichen auf heutige 70- bis 74-jährige übertragen lässt.

Das Alter der Studien, das sich zum Teil aus dem Erfordernis sehr langer Beobachtungszeiten ergibt, führt allerdings auch zu Interpretationsproblemen, da sich die Versorgungssituation geändert hat. Als Einflussfaktoren, die sich auf die Prognose der Erkrankung und möglicherweise auch auf einen Effekt des Screenings auswirken könnten, sind ganz vorrangig Weiterentwicklungen in der Brustkrebsdiagnostik und -therapie zu nennen (siehe z. B. [30,31]). Mit heutiger Technik könnten mehr und andere Tumore gefunden werden, und die bessere Versorgung durch weniger invasive Operationstechniken, moderne Chemotherapien und Bestrahlungstechniken, Psychoonkologie und Palliativmedizin dürfte zu einer besseren Prognose in Früh- und Spätstadien beitragen. Wie diese Verbesserungen der Versorgung einzeln und vor allem in ihrer Gesamtheit die Ergebnisse des Mammografie-Screenings beeinflussen, ist jedoch unbekannt. Die Änderungen würden im Übrigen alle Altersgruppen betreffen, würden also keineswegs nur ein Screening in höheren Altersgruppen infrage stellen.

Insgesamt gibt es keine Gründe, die beiden Studien nicht als Grundlage der Bewertung und Empfehlung heranzuziehen.

Zusätzlich gestützt wird die Annahme eines positiven Screening-Effekts auf die brustkrebspezifische Mortalität bei 70- bis 74-Jährigen schließlich durch die eigenen Modellierungsergebnisse. Die Modellierungsergebnisse zur brustkrebspezifischen Mortalität erscheinen robust; denn an der unteren Altersgrenze sind sie konsistent mit den Ergebnissen aus den RCTs. Insoweit kann diese Robustheit auch für die obere Altersgrenze angenommen werden.

In der Gesamtschau der Daten und Argumente ergibt sich für die brustkrebspezifische Mortalität ein Anhaltspunkt für einen Nutzen des Mammografie-Screenings bei Frauen von 70 bis 74 Jahren als Grundlage für eine Erweiterung des derzeitigen Screening-Programms.

Im Gegensatz zur Altersgruppe bis 74 Jahre liegen für noch höhere Altersgruppen (≥ 75 Jahre) keine Daten vor. Derzeit wird – gänzlich ohne entsprechende Daten – nicht von einer Übertragbarkeit des Screeningeffekts auf die brustkrebspezifische Mortalität in noch höheren Altersgruppen ausgegangen. Für Frauen ab 75 Jahren ergibt sich daher diesbezüglich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Mammografie-Screenings.

Zusammenfassende Betrachtung für die Mortalität

Für die Gesamtmortalität zeigte sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Mammografie-Screenings, für die brustkrebspezifische Mortalität hingegen ein Anhaltspunkt für einen Nutzen bei Frauen von 70 bis 74 Jahren. Da Brustkrebs mit steigendem Alter einen immer kleineren Anteil an allen Todesfällen ausmacht [32], spricht das Ergebnis zur Gesamtmortalität nicht gegen einen Nutzen bezüglich des Mammografie-Screenings.

4.5.2.2 Ergebnisse zu Mastektomien

Zu diesem Endpunkt lagen keine verwertbaren Daten vor.

4.5.2.3 Ergebnisse zu Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden

Für den Endpunkt Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden wurden Angaben für Screeningteilnehmerinnen herangezogen, die einen positiven Screeningbefund hatten und für die sich in der nachfolgenden invasiven Abklärungsdiagnostik der Verdacht auf Brustkrebs nicht bestätigt hat. Für den Endpunkt waren sowohl Daten zur rein diagnostisch interventionellen Abklärung als auch zu chirurgisch therapeutischen Eingriffen relevant, wenn die Behandlung und Diagnostik von Brustgewebe unklarer Dignität nicht eindeutig voneinander zu trennen waren. Daten zu diesem Endpunkt beziehen sich definitionsgemäß nur auf die gescreenten Frauen. Ein Gruppenvergleich entfällt damit, auch wenn diagnostische und therapeutische Eingriffe mit benignem Befund auch in der Kontrollgruppe auftreten können.

Zu Konsequenzen aus falsch-positiven Befunden lagen verwertbare Daten aus 1 Studie mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor (AgeX Pilot). Die Ergebnisse bezogen sich auf die Altersgruppe 71 bis 73 Jahre. Aus der Studie konnten Nadelbiopsien mit benignem Befund und Operationen mit benignem Befund nach 1 Screeningrunde extrahiert werden.

Der Anteil der Screeningteilnehmerinnen, bei denen eine Nadelbiopsie nur aufgrund eines falsch-positiven Ergebnisses im Screening erfolgte, wurde in dieser Studie mit 0,66 % angegeben. Der Anteil der Screeningteilnehmerinnen, bei denen – ebenfalls nur aufgrund eines falsch-positiven Ergebnisses im Screening verursacht – eine Operation erfolgte, betrug 0,03 %. Der Anteil von Operationen mit benignem Befund an allen Operationen lag dabei bei 3 % (2/72).

Somit ergibt sich auf Basis der Ergebnisse – zu Nadelbiopsien mit benignem Befund und Operationen mit benignem Befund – für Konsequenzen aus falsch-positiven Befunden ein Anhaltspunkt für einen Schaden des Mammografie-Screenings bei Frauen ab 70 Jahren.

4.5.2.4 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Zu diesem Endpunkt lagen keine Daten vor.

4.5.2.5 Ergebnisse zu Überdiagnosen

Zu den Überdiagnosen (basierend auf Brustkrebsinzidenzen) lagen Daten aus nur 1 Studie mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit (Swedish Two County) vor. Die Altersgruppe umfasst Frauen von 70 bis 74 Jahren.

Die für diese Bewertung zugrunde gelegte Methodik zur Berechnung von Überdiagnosen war jedoch für diese Studie nicht anwendbar. Denn diese Berechnung beruht auf einem Vergleich der Brustkrebsinzidenz der gescreenten Frauen mit einer Kontrollgruppe *ohne* Screening, in der also nur symptomatische Brustkrebsfälle erfasst wurden. In der Swedish-Two-County-Studie erfolgte aber ein Abschlusscreening in der Kontrollgruppe. Sobald auch eine Kontrollgruppe gescreent wird, werden in dieser Gruppe prä- und asymptomatische Brustkrebsfälle mit enthalten sein, wodurch die Gesamtzahl der Brustkrebsfälle in der Kontrollgruppe höher ausfällt, der wahre Effekt also unterschätzt wird. Trotzdem wurden diese Daten der Studie Swedish Two County für die näherungsweise durchgeführte Analyse herangezogen, um einen Eindruck von der Größenordnung des Effekts zu erhalten.

Überdiagnosen bezogen auf die zum Screening eingeladenen Frauen

Wird bei der Swedish-Two-County-Studie die eingeschränkte Validität der Berechnungsmethode außer Acht gelassen, ergibt sich ein Risiko für Überdiagnosen bezogen auf alle zum Screening eingeladenen Frauen von 0,48 % (nach dem Screening der Kontrollen).

Überdiagnosen bezogen auf die Frauen mit Brustkrebsdiagnose während der Screeningphase

Wird bei der Swedish-Two-County-Studie die eingeschränkte Validität der Berechnungsmethode außer Acht gelassen, ergibt sich ein Risiko für Überdiagnosen bezogen auf Frauen, die während der Screeningphase eine Brustkrebsdiagnose erhalten haben, von 19,45 % (nach dem Screening der Kontrollen).

Zusammenfassende Betrachtung für die Überdiagnosen

Nach der invasiven Diagnostik zur Diagnosesicherung erfolgt bei nahezu allen Brustkrebsdiagnosen eine Therapie. Sowohl die weitergeführte Diagnostik als auch die anschließende Behandlung bergen ein Risiko von unerwünschten Nebenwirkungen und Komplikationen. Da eine Überdiagnose die Diagnose einer Erkrankung darstellt, die sich ohne ein Screening nie bemerkbar gemacht und keine Beschwerden ausgelöst hätte, sind die nachfolgenden Interventionen samt ihren Folgen überflüssig. Auch wenn heute zum Teil schonendere Therapieansätze zum Zuge kommen (z. B. häufiger brusterhaltende Operationen statt Mastektomien), bleibt eine Übertherapie ein Schaden.

Auch wenn die Sicherheit der Ergebnisse der Studie Swedish Two County hinsichtlich der Berechnung der Überdiagnosen aufgrund der Verwendung der Daten der Kontrollgruppe nach dem Abschlusscreening eingeschränkt ist und somit von einer Unterschätzung des Effekts ausgegangen werden muss, zeigen die Ergebnisse, dass beim Brustkrebscreening in dieser Altersgruppe Überdiagnosen auftreten.

Es ergibt sich somit ein Anhaltspunkt für einen Schaden des Mammografie-Screenings im Vergleich zu keinem Screening bezüglich des Endpunkts Überdiagnosen bei Frauen ab 70 Jahren.

4.5.2.6 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Zu diesem Endpunkt lagen keine Daten vor.

4.6 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

Landkarte der Beleglage

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

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

	Mortalität		Morbidität				LQ
	Gesamtmortalität	Brustkrebspezifische Mortalität	Mastektomien	Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden	Unerwünschte Ereignisse	Überdiagnosen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Fragestellung 1: 45–49 Jahre	↔	↗	↔	↓	–	↘	–
Fragestellung 2: ≥ 70 Jahre	↔	↗ ^a	–	↘	–	↘	–
↗: Anhaltspunkt für einen Nutzen ↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis ↘: Anhaltspunkt für einen Schaden ↓: Hinweis auf einen Schaden –: keine Daten berichtet a. beschränkt auf Frauen von 70 bis 74 Jahren LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität							

Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten

Die vorliegenden Informationen deuten nicht auf einen Publication Bias hin.

Laufende Studie AgeX

Es wurde eine in Großbritannien laufende clusterrandomisierte Studie mit 4,4 Millionen im Alter von 47 bis 49 bzw. von 71 bis 73 Jahren rekrutierten Frauen identifiziert (AgeX [33]; die vorangegangene Pilotstudie AgeX ist bereits abgeschlossen und wurde in den vorliegenden Bericht eingeschlossen).

Die laufende Studie AgeX, deren Rekrutierung im Frühjahr 2020 beendet wurde, lässt Mitte der 2020er Jahre weitere aussagekräftige Erkenntnisse zu beiden Fragestellungen des Berichts erwarten. Sie ist die bisher größte randomisierte Studie zum Nutzen eines Screenings im Vergleich zu keinem Screening und neben der UK-Age-Studie die einzige bekannte Studie, die sich mit einer Ausweitung von Altersgrenzen eines bereits etablierten Brustkrebs-Screeningprogramms befasst. Die Studie trifft auch hinsichtlich der betrachteten Altersgruppen die Fragestellung des vorliegenden Berichts besser als die bisher eingeschlossenen Studien, allerdings weicht das in der Studie untersuchte Screeningintervall von 3 Jahren von dem in Deutschland derzeit üblichen ab. In den Stellungnahmen zum Vorbericht wurden unterschiedliche Einschätzungen abgegeben, inwiefern die Studie aussagekräftige Ergebnisse für den deutschen Kontext erwarten lässt. Diese Frage wurde daher auch im Rahmen der mündlichen Erörterung diskutiert. Dabei wurde unter anderem angeführt, dass wegen des abweichenden Screeningintervalls die Ergebnisse nur eingeschränkt übertragbar seien. Die bislang vorliegenden Erkenntnisse zum möglichen Einfluss des Screeningintervalls – die vorliegende Untersuchung einer möglichen Effektmodifikation (Abschnitt 4.5.1.1), die vorliegende Modellierung (Abschnitt A4) und Analysen der ECIBC zum Vergleich von Screeningintervallen [34] – liefern jedoch bisher keinen Anlass, von deutlich unterschiedlichen Effekten auf die brustkrebspezifische Mortalität in Abhängigkeit vom Screeningintervall auszugehen.

Sobald die Studienergebnisse vorliegen, sollte daher geprüft werden, ob sie die bisherigen Empfehlungen zur Erweiterung der Altersgrenzen im Mammografie-Screening bestätigen.

Nutzen-Schaden-Abwägung

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

Fragestellung 1

Die folgende Tabelle 3 zeigt einen Überblick und Erläuterungen für alle patientenrelevanten Endpunkte der Fragestellung 1.

Tabelle 3: Fragestellung 1: Überblick und Erläuterung der Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte für eine Nutzen-Schaden-Abwägung (mehrseitige Tabelle)

Patientenrelevanter Endpunkt	Ergebnisse	Basisrisiko ^a pro 10 000 Frauen	Risiko ^b pro 10 000 eingeladene Frauen	Absoluter Effekt pro 10 000 eingeladene Frauen [95 %-KI]	Erläuterung
Mortalität					
Gesamt mortalität nach 7,9 bis 13 Jahren Beobachtungsdauer	IDR 0,98; 95 %-KI: [0,90; 1,08]; p = 0,602	273	268	5 [-22; 27]	Es ist nicht belegt, dass das Mammografie-Screening die Gesamt mortalität senkt oder erhöht.
brustkrebspezifische Mortalität zu ca. 10 Jahren	IDR 0,85; 95 %-KI: [0,73; 1,002]; p = 0,053	35	30	5 [0; 9]	Ohne Mammografie-Screening sterben 35 von 10 000 Frauen an Brustkrebs. Mit Mammografie-Screening sterben 30 von 10 000 Frauen an Brustkrebs. Das Mammografie-Screening bewahrt ca. 5 von 10 000 Frauen innerhalb von etwa 10 Jahren davor, an Brustkrebs zu versterben. Bei Betrachtung der Sensitivitätsanalyse sterben ohne Mammografie-Screening 35 und mit Mammografie-Screening 29 von 10 000 Frauen an Brustkrebs. Das Mammografie-Screening bewahrt somit ca. 6 von 10 000 Frauen innerhalb von etwa 10 Jahren davor, an Brustkrebs zu versterben.
Morbidität					
Mastektomien	OR 1,17 ^c ; 95 %-KI: [0,94; 1,45] ^c ; p = 0,158 ^c	62	72	-10 [-28; 4]	Es ist nicht belegt, dass ein Mammografie-Screening das Risiko einer Mastektomie senkt oder erhöht. Auch ein Einfluss des Mammografie-Screenings auf den Anteil der Mastektomien an allen Brust-OPs ist nicht belegt.
Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden: Biopsien mit benignem Befund	siehe Tabelle 29	-	-	7 bis 340	7 bis 340 Frauen von 10 000 erhalten je Jahr bzw. je Screeningrunde eine invasive Abklärungsdiagnostik bei anschließendem gutartigem Befund.

Tabelle 3: Fragestellung 1: Überblick und Erläuterung der Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte für eine Nutzen-Schaden-Abwägung (mehrseitige Tabelle)

Patientenrelevanter Endpunkt	Ergebnisse	Basisrisiko ^a pro 10 000 Frauen	Risiko ^b pro 10 000 eingeladene Frauen	Absoluter Effekt pro 10 000 eingeladene Frauen [95 %-KI]	Erläuterung
Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden: OPs mit benignem Befund	siehe Tabelle 30	-	-	15 ^d	15 Frauen von 10 000 erhalten nach 1 Screeningrunde eine OP bei anschließendem gutartigem Befund ^d .
unerwünschte Ereignisse	keine Daten berichtet	-	-	-	-
Überdiagnosen	Spanne [Minimum; Maximum] der Punktschätzungen der einzelnen Studien für das Überdiagnoserisiko bezogen auf die zum Screening eingeladenen Frauen: 0,01 % bis 0,41 % ^e	-	-	1 bis 41	Durch das Screening wird bei 1 bis 41 von 10 000 Screeningteilnehmerinnen Brustkrebs festgestellt, der im Verlauf der restlichen Lebenszeit der Frau keine Beschwerden verursacht hätte. Diese Frauen werden diagnostischen und therapeutischen Prozeduren unterzogen, die nicht erforderlich und zum Teil mit Komplikationen behaftet sind. Das aus den einzelnen Studien berechnete Überdiagnoserisiko bezogen auf die während der Screeningphase mit Brustkrebs diagnostizierten Frauen liegt zwischen 2,63 % und 31,61 % ^e .
LQ					
gesundheitsbezogene LQ	keine Daten berichtet	-	-	-	-
<p>a. medianes Risiko der Kontrollgruppe b. medianes Risiko der Interventionsgruppe c. basierend auf der Studie CNBSS 7 Jahre nach Studienbeginn d. basierend auf den Ergebnissen der Studie AgeX Pilot e. basierend auf den Ergebnissen der Studien CNBSS und HIP</p> <p>CNBSS: Canadian National Breast Screening Study; HIP: Health Insurance Plan of Greater New York; IDR: Inzidenzdichtequotient; KI: Konfidenzintervall; LQ: Lebensqualität; OP: Operation; OR: Odds Ratio</p>					

Das Mammografie-Screening bewahrt ca. 5 von 10 000 Frauen innerhalb von ca. 10 Jahren davor, an Brustkrebs zu versterben. Auf Basis der Studienergebnisse lässt sich jedoch nicht zeigen, dass sich das Screening auch auf die Gesamtmortalität auswirkt. Es wird davon ausgegangen, dass aufgrund konkurrierender Todesursachen die Verringerung der Brustkrebsmortalität nicht groß genug war, um auch einen Effekt auf die Gesamtmortalität statistisch nachweisen zu können. Insgesamt spricht das Ergebnis zur Gesamtmortalität nicht gegen einen Anhaltspunkt für einen Nutzen des Mammografie-Screenings bezüglich der brustkrebspezifischen Mortalität.

Es ist nicht belegt, dass ein Mammografie-Screening das Risiko, dass eine Mastektomie durchgeführt werden muss, senkt oder erhöht. Auch ein Einfluss des Mammografie-Screenings auf den Anteil der Mastektomien an allen OPs ist nicht belegt.

Bei falsch-positiven Screeningbefunden erleiden Personen einen Schaden durch die Mitteilung eines besorgniserregenden Befunds, durch die sich anschließende Abklärungsdiagnostik und durch die damit einhergehenden Komplikationen. 7 bis 340 zum Screening eingeladene Frauen von 10 000 erhalten je Jahr bzw. je Screeningrunde eine invasive Abklärungsdiagnostik bei anschließendem gutartigem Befund. Außerdem erhalten 15 von 10 000 eingeladenen Frauen nach 1 Screeningrunde eine Operation bei anschließendem gutartigem Befund.

Das Überdiagnoserisiko bezogen auf die Frauen mit einer Brustkrebsdiagnose während der Screeningphase lag zwischen 2,63 % (in der HIP-Studie) und 31,61 % (in der CNBSS). Bezogen auf die zum Screening eingeladenen Frauen betrug das Überdiagnoserisiko zwischen 0,01 % (in der HIP-Studie) und 0,41 % (in der CNBSS) für denselben Zeitraum. Die Studien ergaben damit, dass geschätzt 1 bis 41 von 10 000 zum Mammografie-Screening eingeladenen Frauen der untersuchten Altersgruppe die Diagnose Brustkrebs erhalten hätten, der im Verlauf der restlichen Lebenszeit aber keine Beschwerden verursacht hätte.

Zu unerwünschten Ereignissen des Mammografie-Screenings lagen keine Daten vor. Mögliche unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit dem Mammografie-Screening sind vor allem bedingt durch die nachfolgenden Therapien, z. B. Infektions- und Narkoserisiken der OP sowie Nebenwirkungen einer ggf. erforderlichen Chemo-, Radio- und / oder hormonellen Therapie. Unerwünschte Ereignisse durch Diagnose und Behandlung einer Krebserkrankung sind dann als ein durch das Screening verursachter Schaden zu werten, wenn diese auf eine Überdiagnose zurückzuführen sind; ansonsten stellen die (frühe) Diagnose und die nachfolgende Behandlung (auch mit den damit einhergehenden unerwünschten Ereignissen) ein Ziel des Screenings dar und sollten deshalb nicht als Schaden des Screenings betrachtet werden. Es ist daher davon auszugehen, dass der Effekt des Screenings auf die Rate unerwünschter Ereignisse im Wesentlichen durch den Endpunkt Überdiagnosen abgebildet wird. Darüber hinaus sind unerwünschte Ereignisse auch bei den Frauen zu erwarten, die schließlich ein negatives Screeningergebnis erhalten. Zu berücksichtigen ist hier erstens die von einigen Frauen berichtete psychische Belastung, vor allem Angst, bis zur Mitteilung des negativen Screeningbefunds [35], die allerdings in der Regel nur wenige Tage bestehen dürfte. Zweitens

können Schmerzen durch die Kompression der Brust während der Mammografie ebenfalls als unerwünschtes Ereignis betrachtet werden. Zwar wurden Schmerzen in den vorliegenden Studien nicht erhoben, andere Studien zeigten jedoch, dass viele Frauen die Untersuchung als schmerzhaft empfinden, wobei der Schmerz aber meist nur leicht ist [36]. Diesbezüglich dürfte ein Nachteil des Mammografie-Screenings als belegt gelten.

Auch zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen keine Daten vor. Es ist anzunehmen, dass bei Screeningteilnehmerinnen die Mitteilung eines auffälligen Befunds die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinträchtigt. Da dieser Effekt bei falsch-positiven Ergebnissen nur kurzfristig sein dürfte, ist primär bei den Screeningteilnehmerinnen mit richtig-positiven Befunden mit einer relevanten Beeinträchtigung zu rechnen. Eine Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Diagnose und Behandlung einer Krebserkrankung sind dann als ein durch das Screening verursachten Schaden zu werten, wenn diese auf eine Überdiagnose zurückzuführen sind; ansonsten stellen die (frühe) Diagnose und die nachfolgende Behandlung (auch mit der damit einhergehenden Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität) ein Ziel des Screenings dar und sollten deshalb nicht als Schaden des Screenings betrachtet werden. Der Effekt des Screenings auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität dürfte sich daher im Wesentlichen durch den Endpunkt Überdiagnosen abbilden.

Ob ein mehrjähriges Mammografie-Screening einschließlich Folgediagnostik in dieser Altersgruppe strahlenschutzrechtlich zulässig ist, soll in naher Zukunft durch das Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz (BMUV; vormals Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit) in Form einer Rechtsverordnung festgelegt werden. Nach einer älteren Analyse des Bundesamts für Strahlenschutz (BfS) ist ein Mammografie-Screening vor dem 46. Lebensjahr sehr kritisch zu sehen [37].

In der Gesamtabwägung ergab sich endpunktübergreifend ein Anhaltspunkt für einen Nutzen des Mammografie-Screenings bei 45- bis 49-jährigen Frauen. Denn der ermittelte Schaden ist nicht so groß, dass er den Mortalitätsvorteil überwiegt. Angesichts des vergleichsweise kleinen Mortalitätsvorteils in dieser Altersgruppe bleibt eine individuelle Bewertung und Abwägung jedoch unerlässlich.

Fragestellung 2: Altersgruppe ab 70 Jahren

Auf eine tabellarische Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden zur Fragestellung 2 wurde verzichtet, weil die Datenlage zum Nutzen und Schaden nicht ausreichend war für die Darstellung absoluter Effekte.

Die vorhandenen Daten aus 3 Studien mit insgesamt rund 25 000 ausgewerteten Teilnehmerinnen beziehen sich auf Frauen bis maximal 74 Jahre zum Zeitpunkt der Randomisierung. Zur Mortalität lagen Daten von rund 18 000 Frauen vor, zu wenig für eine ausreichend genaue Schätzung des Effekts. Die Aussage zur Beleglage stützt sich daher

zusätzlich auf Daten der mittleren Altersgruppen, Überlegungen zur Übertragbarkeit der Ergebnisse und auf die Ergebnisse der Modellierung (siehe Kapitel 5 und Abschnitt A4), sodass in der Gesamtschau davon ausgegangen werden kann, dass das Screening auch in der Altersgruppe der 70- bis 74-Jährigen die brustkrebspezifische Mortalität reduziert. Diese Datenbasis erlaubt allerdings keine Abschätzung von absoluten Effekten.

Auf Basis der Studienergebnisse lässt sich außerdem nicht zeigen, dass sich das Screening auch auf die Gesamtmortalität auswirkt. Es wird davon ausgegangen, dass – in noch stärkerem Ausmaß als bei Frauen zwischen 45 und 49 Jahren – aufgrund anderer Todesursachen die Verringerung der Brustkrebsmortalität nicht groß genug war, um auch einen Effekt auf die Gesamtmortalität statistisch nachweisen zu können. Insgesamt spricht das Ergebnis zur Gesamtmortalität nicht gegen einen Anhaltspunkt für einen Nutzen des Mammografie-Screenings bezüglich der brustkrebspezifischen Mortalität.

In Bezug auf Frauen ab 70 Jahren ist insbesondere das mit dem Alter steigende Überdiagnoserisiko zu beachten, das durch konkurrierende Risiken [3] bedingt wird. Dies gilt im besonderen Maße für Frauen mit geringerer Restlebenserwartung wegen schwerwiegender Komorbiditäten. Auch wenn zu Überdiagnosen Daten aus 1 RCT vorliegen und sich daraus bereits ein Anhaltspunkt für einen Schaden erkennen lässt, wären weitere Daten nötig, um die Größenordnung an Überdiagnosen in dieser Altersgruppe gut beurteilen zu können. Möglicherweise wird die Studie AgeX dazu beitragen können, diese Datenlücke zu schließen.

Zu Konsequenzen aus falsch-positiven Befunden liegen Daten aus 1 Studie zur Altersgruppe von Frauen zwischen 71 und 73 Jahren vor. Diese Daten lassen ebenfalls auf einen Anhaltspunkt für einen Schaden in der Altersgruppe ab 70 Jahren schließen.

Zu Mastektomien, unerwünschten Ereignissen und gesundheitsbezogener Lebensqualität lagen keine Daten vor. Wie bereits in der Altersgruppe der 45- bis 49-jährigen Frauen ist auch in der Altersgruppe ab 70 Jahren davon auszugehen, dass der Effekt des Screenings auf unerwünschte Ereignisse und gesundheitsbezogene Lebensqualität im Wesentlichen durch den Endpunkt Überdiagnosen abgebildet wird.

Ob ein mehrjähriges Mammografie-Screening einschließlich Folgediagnostik strahlenschutzrechtlich zulässig ist, wird aktuell durch das BfS auch für diese Altersgruppe bewertet.

In der Gesamtabwägung ergab sich endpunktübergreifend ein Anhaltspunkt für einen Nutzen des Mammografie-Screenings bei 70- bis 74-jährigen Frauen. Denn es wird davon ausgegangen, dass der erwartbare Mortalitätsvorteil den erwartbaren Schaden überwiegt. Angesichts des erwartbar sehr kleinen Mortalitätsvorteils in dieser Altersgruppe, des festgestellten Schadens durch Überdiagnosen und Konsequenzen aus falsch-positiven Befunden sowie der Unsicherheiten bezüglich der Quantifizierung der Effekte, insbesondere der brustkrebspezifischen Mortalität und der Überdiagnosen, bleibt eine individuelle

Bewertung und Abwägung unter Berücksichtigung von individuellem Gesundheitszustand und Restlebenserwartung jedoch unerlässlich.

Einschätzung des Potenzials

Für Frauen ab 75 Jahren konnten im Rahmen dieser Bewertung keine Daten identifiziert werden. Außerdem ist mindestens fraglich, ob die Effekte des Mammografie-Screenings auf die brustkrebspezifische Mortalität bei 50- bis 69-jährigen Frauen auch auf diese noch ältere Population übertragen werden können. Die Sichtung der systematischen Übersichtsarbeiten ergab nur 1 Studie, die sich überhaupt spezifisch mit einem Screening in einer Altersgruppe ab 75 Jahren befasste. Diese vergleichende Beobachtungstudie mit gescreenten im Vergleich zu ungescreenten Frauen ab 80 Jahren [38] stützt eher die Annahme, dass zumindest ab diesem Alter der Schaden durch Überdiagnosen und Konsequenzen aus falsch-positiven Befunden den Nutzen überwiegt. Daher ließ sich auf Basis der vorliegenden Erkenntnisse kein Potenzial für die Altersgruppe ab 75 Jahren erkennen.

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Aussagekraft der Ergebnisse

Bei der Interpretation der Studien sind einige Aspekte zu beachten, die die Aussagekraft der Ergebnisse beeinflussen. Die wesentlichen werden im Folgenden erläutert.

Studiendesigns

Der vorliegende Bericht bewertet den Nutzen und den Schaden einer Ausweitung der Altersgrenzen des Mammografie-Screenings. Im Kern geht es daher um die Frage, ob ein Screening, das früher beginnt bzw. länger durchgeführt wird, einen zusätzlichen Nutzen gegenüber dem bisher etablierten Screeningprogramm aufweist. Im Unterschied dazu zielten die bisher vorliegenden Studien überwiegend darauf ab, den Nutzen eines Screenings gegenüber keinem Screening zu zeigen. Solche Studien wurden als ausreichende Annäherung an die eigentliche Fragestellung des Berichts betrachtet. Dennoch kommen die eingeschlossenen Studien der Berichtsfragestellung unterschiedlich nahe. Studien, in denen nach der Screeningphase ein Abschlusscreening für die Kontrollgruppe angeboten wurde (Göteborg, Stockholm, Swedish Two County) oder bei denen anschließend an die Screeningphase ein allgemeines Screeningprogramm begann (Göteborg bei Frauen ab 50 Jahren, Edinburgh, Malmö, UK Age; AgeX Pilot spielt wegen fehlender Mortalitätsdaten hier keine Rolle), bilden die Fragestellung eines früheren gegenüber einem späteren Screening – also Fragestellung 1 – besser ab als solche Studien, bei denen kein Abschlusscreening und kein Übergang in ein allgemeines Screeningprogramm stattfand (CNBSS; bei der HIP-Studie fehlen Angaben dazu, es kann jedoch vermutet werden, dass sich zunächst kein Screening aller Frauen anschloss). Welchen Einfluss die unterschiedlichen Studiendesigns auf die Interpretation und Anwendbarkeit der Ergebnisse haben, ist bei den betrachteten Endpunkten unterschiedlich. Dies wird im Folgenden ausgeführt.

Brustkrebspezifische Mortalität

Die brustkrebspezifische Mortalität wurde in den Studien unterschiedlich ausgewertet. Entweder gingen nur die Brustkrebsfälle in die Analyse ein, die innerhalb der Screeningphase entdeckt wurden (Evaluationsmodell, siehe Abschnitt A1.2). Oder es wurden alle Brustkrebsfälle einbezogen, auch die, die erst nach Ende der Screeningphase auftraten (Follow-up-Modell, siehe Abschnitt A1.2). In Bezug auf Fragestellung 1 bilden dabei Studien, in denen nach der Screeningphase ein allgemeines Screening aller Frauen beginnt und in denen die brustkrebspezifische Mortalität mittels Follow-up-Modell ausgewertet wird, am besten die Fragestellung des Berichts ab. Bei dieser Auswertungsart ist allerdings ein Verdünnungseffekt zu erwarten, da sich durch das spätere Screening in beiden Gruppen die brustkrebspezifische Mortalität angleicht. Studien, die ein solches Design aufweisen, sind die UK-Age- und die Göteborg-Studie. Beide Studien enthalten zusätzlich Auswertungen nach dem Evaluationsmodell. Vergleicht man die Ergebnisse der verschiedenen Auswertungsarten jeweils innerhalb dieser beiden Studien, sind allerdings keine wesentlichen Unterschiede

festzustellen. Dies lässt vermuten, dass die jeweils verwendete Auswertungsart hier keinen wesentlichen Einfluss auf die Ergebnisse hatte.

Überdiagnosen

Überdiagnosen waren nach der für diese Bewertung zugrunde gelegten Methodik nur bei 2 Studien (CNBSS, HIP) sinnvoll berechenbar. Die Ergebnisse zu Überdiagnosen aus diesen beiden Studien sind aber aus anderen Gründen mit Vorsicht zu interpretieren (siehe Abschnitt 4.5.1.5). Zudem wird auch in der Literatur darauf hingewiesen, dass aggregierte Daten die Überdiagnosen oft überschätzen [39]. Auch wenn die Datenlage eine verlässliche Aussage zur Größenordnung der Überdiagnosen erschwert, steht jedoch außer Frage, dass ein Screening zwangsläufig zu Überdiagnosen führt [3].

Überdiagnosen resultieren gemäß Duffy et al. [40] aus 2 unterschiedlichen Krankheitsentitäten. Zum einen sind dies potenziell progrediente Tumore, die aber bei Frauen auftreten, die aus anderen Gründen sterben, bevor der Tumor symptomatisch geworden ist. Den anderen Teil bilden nicht progrediente oder sehr langsam progrediente Tumore. Zu diesen dürfte ein wesentlicher Teil der DCIS-Fälle gehören. Die beiden beschriebenen Entitäten spielen in den zwei betrachteten Altersgruppen eine unterschiedlich große Rolle. So ist beispielsweise erwartbar, dass nur sehr wenige Frauen unter 50 Jahren an anderen Ursachen versterben, bevor der Tumor symptomatisch wird. Diese Form der Überdiagnosen trägt also nur wenig zu den Überdiagnosen insgesamt in dieser Altersgruppe bei, sodass erwartbar ein Großteil der Überdiagnosen aus nicht oder langsam progredienten Tumoren bestehen dürfte. In Bezug auf Fragestellung 1 ist daher erwartbar, dass durch die Vorverlegung des Screeningbeginns um 5 Jahre nicht viele zusätzliche Überdiagnosen resultieren, weil in den meisten Fällen lediglich der Zeitpunkt der Diagnosestellung (und damit auch der Zeitpunkt der Überdiagnose) vorverlegt wird. Die Ergebnisse der Modellierung stützen diese Erwartung: Bei der bisherigen Screeningstrategie (Screening alle 2 Jahre zwischen 50 und 69 Jahren) wird ein Lebenszeitrisko für eine Überdiagnose von 6,3 % bezogen auf alle teilnehmenden Frauen berechnet, das bei Erweiterung des Screenings auf die Altersgruppe ab 45 Jahren nur moderat auf 7,2 % ansteigt (siehe Tabelle 11 in Abschnitt A4).

Bei den älteren Frauen (Fragestellung 2) hingegen wird geschätzt, dass das Risiko von Überdiagnosen durch ein Screening deutlich zunimmt [41], vor allem bedingt durch konkurrierende Todesursachen. In den Ergebnissen der Modellierung spiegelt sich dies jedoch nicht wider: Bei einer Verlängerung des Screenings über 69 Jahre hinaus wird je nach Screeningintervall und Screeningende ein Lebenszeitrisko für Überdiagnosen von 6,3 % bis 6,6 % berechnet (gegenüber 6,3 % bei der Referenzstrategie), also ebenfalls ein allenfalls geringfügiger Unterschied zum bisherigen Screening. Eine mögliche Erklärung dafür, dass in der Modellierung das Überdiagnoserisiko bei älteren Frauen nicht größer ausfällt als bei jüngeren, könnte eine in den Altersgruppen unterschiedliche Häufigkeit von DCIS-Fällen sein. Die Autorinnen und Autoren des Modellierungsberichts weisen aber auch darauf hin, dass wegen der zugrunde liegenden empirischen Daten beim Endpunkt Überdiagnosen große Unsicherheiten bestehen.

Betrachtete Alterssubgruppen

Es liegen für Fragestellung 1 nur wenige Daten vor, die sich auf genau den gesuchten Altersbereich der 45- bis 49-Jährigen beziehen, sodass für die Bewertung auch Daten von Alterssubgruppen herangezogen wurden, die Frauen unter 45 Jahren umfassten (z. B. bei der Alterssubgruppe 39–49 Jahre). Unter der Prämisse, dass der Effekt eines Mammografie-Screenings auf die Mortalität mit jüngerem Alter immer geringer wird, ergibt sich aus dem Einschluss von „zu jungen“ Frauen in der betrachteten Alterssubgruppe eine tendenziell konservative Schätzung des Screeningeffekts. Allerdings wächst ein Teil der Frauen, die zu Beginn der Screeningphase im gesuchten Altersbereich (45–49 Jahre) sind, während der Screeningphase in den Altersbereich hinein, in dem in Deutschland das Screeningprogramm beginnt. Das bedeutet, dass der Effekt bei Frauen, die zu Studienbeginn zwischen 40 und 49 Jahren alt sind, zum Teil auf Frauen beruht, deren Brustkrebs erst jenseits des 50. Lebensjahres entdeckt wurde und damit auch mit dem bereits etablierten Screening gefunden worden wäre. Dies führt in Bezug auf die Mortalität tendenziell zu einer Überschätzung des Effekts eines Screenings bei den 45- bis 49-Jährigen. Welcher der beiden gegenläufigen Effekte hier stärker zum Tragen kommt oder ob sie sich gegenseitig aufheben, lässt sich nicht beantworten.

Bei Fragestellung 2 bestand das potenzielle Problem der größeren und überlappenden Altersbereiche nicht, weil sich die vorliegenden Daten auf die Altersgruppe der 70- bis 74-Jährigen bezogen, die vollständig im Bereich der Zielpopulation dieser Fragestellung liegt.

Alter der Studien und Übertragbarkeit

Nur die Studie AgeX Pilot kann mit einer Rekrutierungszeit zwischen 2009 und 2010 noch als aktuelle Studie angesehen werden, sie liefert allerdings wegen ihres Charakters als Pilotstudie nur begrenzte Informationen. Der Studienbeginn lag bei den meisten anderen eingeschlossenen Studien in den 70er- und 80er-Jahren des letzten Jahrhunderts. Ausnahmen bilden die HIP-Studie, die 1963 startete und damit sogar noch 13 Jahre früher als die zweitälteste eingeschlossene Studie – zu dieser Zeit hatte sich noch nicht einmal die adjuvante Chemotherapie bei Brustkrebs etabliert –, sowie die UK-Age-Studie, die 1991 begann. Bis auf die Studie AgeX Pilot, die keine Ergebnisse zur Mortalität und zu Überdiagnosen enthält, fanden alle eingeschlossenen Studien also im Rahmen einer anderen medizinischen Versorgungssituation und unter anderen gesellschaftlichen Umständen statt. Es liegt nahe, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die heutige Situation mit zunehmendem Alter der Studie abnimmt. Wie bereits in Abschnitt 4.5.2.1 erläutert, trägt die heute höhere Lebenserwartung dazu bei, dass der Effekt des Screenings auf die brustkrebspezifische Mortalität zumindest bei 70- bis 74-Jährigen heute deutlicher zutage treten dürfte. Wie sich die Weiterentwicklungen in der Brustkrebsdiagnostik und –therapie einzeln und in ihrer Gesamtheit auf die Effekte eines Screenings auswirken, ist hingegen unbekannt. Trotz dieser Limitationen stellen die hier eingeschlossenen Studien die beste vorliegende Evidenz dar, und insgesamt gibt es keine Gründe, diese nicht als Grundlage der Bewertung und Empfehlung heranzuziehen. Gleichwohl sollten weitere Datenquellen in die Betrachtung einbezogen werden, insbesondere die durchgeführte Modellierung, da diese die aktuelle Lebenserwartung und Versorgungssituation besser abbildet.

Einordnung der Ergebnisse der Modellierung

Die im Rahmen dieser Bewertung durchgeführte Modellierung (siehe Abschnitt A4) führt Daten aus verschiedenen Quellen zusammen und trifft Vorhersagen auch über den Zeitraum hinaus, der durch die bislang vorliegenden Studien abgedeckt wird. Die Modellierung ist damit nicht ausreichend, um für sich allein genommen die Frage nach Nutzen und Schaden zu beantworten. Die Modellierung basiert jedoch auf RCTs und verlässlichen epidemiologischen Daten, stellt damit also eine solide Bewertungsgrundlage dar und ist daher geeignet, die Schlussfolgerungen basierend auf den ausgewerteten RCTs maßgeblich zu stützen. Die Stärke der Modellierung liegt auch darin, dass sie die Abwägung von Nutzen und Schaden unterstützen kann, indem sie zeigt, wie Nutzen und Schaden miteinander in Beziehung stehen und in welche Richtung und in welcher Größenordnung sich Nutzen und Schaden bewegen, wenn bestimmte Screeningparameter verändert werden.

Ein wesentliches Ergebnis der Modellierung ist, dass das Überleben potenziell verlängert wird, je länger und häufiger das Mammografie-Screening erfolgt, dass sich aber gleichzeitig ab einer gewissen Screeningintensität das inkrementelle Schaden-Nutzen-Verhältnis wieder verschlechtert. (Das inkrementelle Schaden-Nutzen-Verhältnis drückt aus, welcher zusätzliche Schaden in Kauf genommen werden muss, um eine zusätzliche Nutzeinheit zu erzielen.)

Die Strategie mit dem größten inkrementellen QALY-Zugewinn im Vergleich zur Referenzstrategie stellt gemäß Modellierung ein Screening ab 45 bis 74 Jahre alle 2 Jahre dar (3,5 pro 100 gescreente Frauen; Tabelle 10 in Abschnitt A4), was die Schlussfolgerungen basierend auf den eingeschlossenen Studien unterstützt. Die Ergebnisse der Modellierungen passen auch insofern zur durchgeführten Metaanalyse, als ein Anheben der oberen Altersgrenze (Screening bis 74 Jahre alle 2 Jahre) im Vergleich zum Absenken der unteren Altersgrenze (Screening ab 45 Jahre alle 2 Jahre) in der Basisfallanalyse einen weniger als halb so großen Vorteil hinsichtlich der im Vergleich zur Referenzstrategie (Screening von 50 bis 69 Jahren alle 2 Jahre) gewonnenen Lebenszeit erbringt (2,4 versus 6,0 Jahre pro 100 Frauen, Tabelle 10 in Abschnitt A4). In der Modellierung der QALYs wird das bessere Nutzen-Schaden-Verhältnis an der unteren im Vergleich zur oberen Altersgrenze noch deutlicher, weil hier der inkrementelle QALY-Zugewinn sich etwa um den Faktor 5 unterscheidet (3,1 versus 0,6 pro 100 Frauen; Tabelle 10 in Abschnitt A4). Allerdings gibt es auch modellierte Endpunkte, bei denen in dem 5-Jahres-Intervall an der unteren Altersgrenze mehr zusätzlicher Schaden zu erwarten ist als an der oberen Altersgrenze, z. B. bei der Rate falsch-positiver Screeningbefunde (siehe Tabelle 11 in Abschnitt A4).

Die Modellierung basiert neben empirischen Daten auf einer Reihe von – mehr oder weniger sicheren – Annahmen und stellt damit ein teilweise vereinfachtes Abbild der Realität dar. Unterschiedliche Ergebnisse zwischen Metaanalyse und Modellierung zeigen daher auch nicht unbedingt einen Widerspruch auf. Dass die Modellierung auch bei einer Erweiterung des Screenings über das 70. Lebensjahr hinaus (Fragestellung 2) einen Überlebensvorteil errechnet, während die vorliegenden Studienergebnisse zu Frauen zwischen 70 und 74 Jahren keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigten, lässt sich am ehesten dadurch erklären, dass der

tatsächliche absolute Überlebensvorteil nicht groß genug war, um mit den bisher vorliegenden Studien eine ausreichende statistische Präzision zu erreichen.

Allerdings ist zu beachten, dass die Konsequenzen der verschiedenen Screeningstrategien in der Modellierung im Wesentlichen auf der Testgüte basieren. Auf deren Grundlage wird unter Einbezug zahlreicher weiterer Inputparameter die Stadienverschiebung modelliert, die aus den Veränderungen der Parameter des Screeningprogramms resultiert. In Verbindung mit dem stadienspezifischen Überleben äußert sich dies in einem Überlebensvorteil der intensiveren Strategien. Anhand der Modellierung allein lässt sich daher auch nicht mit letzter Sicherheit sagen, wie gut der errechnete Effekt bei Frauen ab 70 Jahren die Realität abbildet. Insgesamt stützt jedoch die Modellierung die Schlussfolgerung basierend auf den eingeschlossenen Studien, dass der Nutzen hinsichtlich brustkrebsspezifischer Mortalität den Schaden durch Überdiagnosen und Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden überwiegt.

Erkenntnisse aus Beobachtungsstudien

Für Fragestellung 1 boten die eingeschlossenen Studien bereits eine ausreichende Bewertungsgrundlage, sodass der zusätzlichen Betrachtung von Beobachtungsstudien hier keine wesentliche Rolle zukommt. Anders sieht es für Fragestellung 2 aus. Angesichts der spärlichen Datenlage basierend auf RCTs stellt sich hier die Frage, ob mit dem zusätzlichen Einbezug von Beobachtungsstudien eine ausreichende Datenbasis für Aussagen zum Nutzen und Schaden des Mammografie-Screenings erlangt werden kann. Anhand der Sichtung der systematischen Übersichtsarbeiten im Rahmen der Informationsbeschaffung (siehe Abschnitt A7.1) konnten jedoch keinerlei Beobachtungsstudien identifiziert werden, die sich auf ein Screening bei 70- bis 79-Jährigen Frauen beziehen, lediglich eine Beobachtungsstudie zum Vergleich gescreenter gegenüber ungescreenten Frauen ab 80 Jahren ([38], siehe Abschnitt 4.6).

Im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht wurden mehrere Beobachtungsstudien eingereicht. Diese Daten bestätigen zwar im Wesentlichen die Ergebnisse der RCTs für die derzeit ins organisierte Screening einbezogenen Altersgruppen der 50- bis 69-Jährigen (siehe Abschnitt 4.5.2.1). Sie liefern jedoch keine tragfähigen Informationen über ein Screening bei 70- bis 74-Jährigen. Eine ausführliche Diskussion der eingereichten Studien erfolgt in Abschnitt A5.3.1.

Überlegungen zum Screeningintervall

Bei Erweiterung des Mammografie-Screenings auf 45- bis 49-jährige bzw. 70- bis 74-jährige Frauen wäre eine Festlegung erforderlich, ob das bisher bei den 50- bis 69-Jährigen etablierte Screeningintervall von 2 Jahren beibehalten oder angepasst wird. In den meisten Screeningprogrammen in Ländern der Europäischen Union wird ein Mammografie-Screening alle 2 Jahre angeboten, auch in Bezug auf die Altersgruppen 45–49 und 70–74 Jahre, sofern diese einbezogen werden (Stand: 2016) [42]. Allerdings wird noch Forschungsbedarf gesehen bei der Frage, welches Screeningintervall insbesondere bei jüngeren Frauen optimal ist [3]. Anhand der eingeschlossenen Studien lässt sich diese Frage nicht zufriedenstellend

beantworten. Die Screeningintervalle betragen in den Studien 1 bis 2 Jahre. In Fragestellung 1 ließ sich – bei Betrachtung von Studien mit einem Screeningintervall von $\leq 1,5$ Jahren bzw. $> 1,5$ Jahre – kein Einfluss des Screeningintervalls auf die untersuchten Endpunkte zeigen. In Fragestellung 2 war aufgrund der Datenlage eine entsprechende Analyse nicht möglich. Jedoch kann die Modellierung diesbezüglich weiterhelfen.

Fragestellung 1

In der Modellierung (siehe Abschnitt A4) wurde der Einfluss verschiedener Screeningintervalle (jeweils bei Beibehalten des 2-jährigen Screeningintervalls zwischen 50 und 69 Jahren) auf bestimmte Endpunkte jeweils im Vergleich zur bisherigen Screeningstrategie – also zum Screening alle 2 Jahre zwischen 50 und 69 Jahren – untersucht. Die Ergebnisse legen nahe, dass bei Frauen, die das Screening im Alter von 45 Jahren beginnen, der durchschnittliche Gewinn an Lebenszeit je Frau bei einem Screening 1-mal pro Jahr zwischen 45 und 49 Jahren größer ausfallen könnte als bei einem Screening alle 2 Jahre. Der absolute Unterschied zwischen den beiden Strategien ist jedoch gering (38,77 Jahre versus 38,76 Jahre Restlebenserwartung je Frau; mit der bisherigen Screeningstrategie werden 38,70 Jahre Restlebenserwartung berechnet; siehe Tabelle 10 in Abschnitt A4). Das Lebenszeitrisiko für Überdiagnosen verändert sich gemäß Modellierung durch den 5 Jahre früheren Screeningbeginn nur moderat von 6,3 % je teilnehmende Frau auf 7,2 % (bei beiden untersuchten Screeningintervallen, d. h. für 1 und 2 Jahre). Jedoch werden falsch-positive Screeningbefunde häufiger, nämlich von 86,7 Ereignissen pro 100 teilnehmenden Frauen bei der Referenzstrategie auf 147,4 (bei einem Intervall von 1 Jahr) bzw. 123,1 Ereignisse (bei einem Intervall von 2 Jahren) pro 100 Frauen (siehe Tabelle 11 in Abschnitt A4). Angesichts des eher kleinen Unterschieds bei der Restlebenserwartung zwischen 1- und 2-jährigem Intervall fällt die Veränderung bei den falsch-positiven Befunden am meisten ins Gewicht und spricht dafür, ein 2-jähriges Intervall zu bevorzugen. Auch die inkrementellen Schaden-Nutzen-Verhältnisse zeigen ein günstigeres Ergebnis bei einem 2-jährigen Intervall an.

Fragestellung 2

Die Modellierung betrachtete auch den Einfluss unterschiedlicher Screeningintervalle (2 Jahre oder 3 Jahre) jenseits von 69 Jahren auf die untersuchten Endpunkte. Der absolute Unterschied zwischen den beiden Strategien ist dabei vernachlässigbar klein (38,71 Jahre versus 38,73 Jahre Restlebenserwartung je Frau nach dem 45. Lebensjahr; mit der bisherigen Screeningstrategie werden 38,70 Jahre Restlebenserwartung berechnet; siehe Tabelle 10 in Abschnitt A4). Angesichts der vergleichsweise kurzen Zeitspanne zwischen 70 und 74 Jahren wäre ein maßgeblicher Einfluss des Screeningintervalls auch nicht erwartbar, weil die Frauen bei einem kurzen Intervall lediglich 1 Screeninguntersuchung mehr erhalten als beim längeren Intervall. Jedoch werden – wie bereits bei der Erweiterung der unteren Altersgrenze – falsch-positive Screeningbefunde häufiger, nämlich von 86,7 Ereignissen pro 100 teilnehmenden Frauen bei der Referenzstrategie auf 104,8 (bei Fortsetzen des Intervalls von 2 Jahren) bzw. 92,9 Ereignisse pro 100 Frauen (bei Verlängerung des Intervalls ab 70 Jahren auf 3 Jahre, siehe Tabelle 11 in Abschnitt A4). Angesichts des geringfügigen Unterschieds in der Restlebenserwartung zwischen

2- und 3-jährigem Intervall fällt die Veränderung bei den falsch-positiven Befunden mehr ins Gewicht und könnte dafürsprechen, das Intervall ab 70 Jahren zu verlängern. Allerdings könnten organisatorische Gründe dagegen angeführt werden. Zudem fände ein Wechsel auf ein längeres Intervall möglicherweise keine ausreichende Akzeptanz [34].

Perspektive der Betroffenen

Im Rahmen des Betroffenenengesprächs zum Bericht gaben die teilnehmenden Frauen an, welche Gründe von ihrer Seite einer Teilnahme am Screening entgegenstanden. Dies waren zum einen Schmerzen bei der Untersuchung und eine als sehr unpersönlich empfundene Atmosphäre während des ganzen Termins. Letzteres resultierte nach Angaben der Frauen vor allem daraus, dass vom ausführenden Personal fast keine Kommunikation mit ihnen erfolgte und die Frauen sich alleingelassen fühlten. Auch die Befundübermittlung per Post empfanden die Frauen als belastend. Aus der Literatur sind solche oder ähnliche Probleme bekannt [35,43].

Die von den befragten Frauen angesprochenen Kritikpunkte ließen sich im Rahmen eines Screenings durchaus berücksichtigen. Dies könnte auch dazu beitragen, die Teilnehmerate von derzeit rund 50 % in Deutschland [25] zu erhöhen. Auch weil die individuelle Abwägung zwischen Nutzen und Schaden beim Mammografie-Screening entscheidend ist (insbesondere an der unteren und oberen Altersgrenze), sollten Kommunikation und Beratung optimal organisiert werden. Die deutschlandweit etablierte Entscheidungshilfe kann hier nur Grundlage und Unterstützung sein [44].

Public-Health-Perspektive

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) spricht nur bei ausreichenden Ressourcen eine (bedingte) Empfehlung aus für ein Mammografie-Screening für Frauen von 40 bis 49 Jahren bzw. 70 bis 75 Jahren [45]. Bei begrenzten Ressourcen hingegen spricht sie sich in Bezug auf diese Altersgruppen dagegen aus [45]. Bei der Frage, ob im deutschen Versorgungskontext ausreichende Ressourcen für eine Ausweitung der Altersgrenzen vorhanden sind, sollten als mögliche limitierende Faktoren neben monetären Ressourcen auch ärztliche und nicht ärztliche Personalressourcen bedacht werden.

Forschungsbedarf zu anderen Screeningverfahren

Als mögliche alternative oder ergänzende Screeningverfahren, insbesondere bei jüngeren Frauen bzw. Frauen mit höherer Brustdichte, werden in einer Stellungnahme die Sonografie und die Magnetresonanztomografie adressiert. Als Vorteil gegenüber der Mammografie wird dabei insbesondere die fehlende Strahlenbelastung und in Bezug auf die Sonografie die bessere Eignung bei hoher Brustdichte betont. In Leitlinien wird der Einsatz dieser Verfahren im Screening mit Verweis auf die Studienlage derzeit jedoch nicht allgemein empfohlen [3,46] und diesbezüglich Forschungsbedarf gesehen [3]. Darüber hinaus wird mit der Tomosynthese derzeit ein weiteres mammografiebasiertes Verfahren untersucht, das sich als Screeningverfahren eignen könnte (z. B. [47]).

6 Fazit

Fragestellung 1: Altersgruppe 45 bis 49 Jahre

Für die brustkrebsspezifische Mortalität liegt ein Anhaltspunkt für einen Nutzen des Mammografie-Screenings im Vergleich zu keinem Screening bei Frauen zwischen 45 und 49 Jahren vor. In Hinblick auf die Gesamtmortalität zeigte sich kein statistisch signifikantes Ergebnis. Das Ergebnis zur Gesamtmortalität spricht nicht gegen einen Nutzen bezüglich des Mammografie-Screenings, denn die Gesamtmortalität wird wesentlich durch das Auftreten anderer Todesursachen beeinflusst. Es wird davon ausgegangen, dass der Effekt der verringerten Brustkrebsmortalität durch das Screening insgesamt zu klein war um sich auf die Gesamtmortalität auszuwirken.

Das Mammografie-Screening führt jedoch über falsch-positive Screeningbefunde zu negativen Konsequenzen (Hinweis auf einen Schaden). Auch kommt es zu Überdiagnosen (Anhaltspunkt für einen Schaden). Das Ausmaß des Schadens ist jedoch nicht so groß, dass es den Mortalitätsvorteil aufwiegt. In Bezug auf Mastektomien ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Mammografie-Screenings. Für unerwünschte Ereignisse und gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine Daten vor, sodass sich auch hier jeweils kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden ergab. Der Effekt des Screenings auf die Rate unerwünschter Ereignisse und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität dürfte jedoch im Wesentlichen durch den Endpunkt Überdiagnosen erfasst sein.

Zusammenfassend wird ein Anhaltspunkt für einen Nutzen des Mammografie-Screenings für Frauen zwischen 45 und 49 Jahren gegenüber keinem Screening festgestellt und somit, dass der Nutzen des Mammografie-Screenings den Schaden überwiegt. Eine individuelle Bewertung und Abwägung bleibt aber angesichts des sehr kleinen Mortalitätsvorteils in dieser Altersgruppe unerlässlich. Deshalb müssen alle Voraussetzungen getroffen werden, um den Frauen eine informierte Entscheidung zu ermöglichen.

Fragestellung 2: Altersgruppe ab 70 Jahren

In der Gesamtschau liegt für die brustkrebsspezifische Mortalität ein Anhaltspunkt für einen Nutzen des Mammografie-Screenings im Vergleich zu keinem Screening bei Frauen zwischen 70 und 74 Jahren vor. Dies basiert auf den Ergebnissen zu dieser Altersgruppe, der Übertragbarkeit von Effekten aus angrenzenden jüngeren Altersgruppen und den bestätigenden Ergebnissen der durchgeführten Modellierung. In Hinblick auf die Gesamtmortalität zeigte sich kein statistisch signifikantes Ergebnis. Dies spricht nicht gegen einen Nutzen bezüglich des Mammografie-Screenings, denn mit steigendem Alter macht Brustkrebs einen immer kleineren Anteil an allen Todesfällen aus, und die Gesamtmortalität wird wesentlich durch das Auftreten konkurrierender Todesursachen beeinflusst. Es wird daher davon ausgegangen, dass der Effekt der verringerten Brustkrebsmortalität durch das Screening insgesamt zu klein war um sich auf die Gesamtmortalität auszuwirken.

Das Mammografie-Screening führt zu Überdiagnosen und zu negativen Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden (jeweils ein Anhaltspunkt für einen Schaden bei Frauen ab 70 Jahren). Es wird davon ausgegangen, dass der erwartbare Mortalitätsvorteil den erwartbaren Schaden überwiegt. Für Mastektomien, unerwünschte Ereignisse und gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine Daten vor, sodass sich hier jeweils kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden ergab.

Zusammenfassend wird ein Anhaltspunkt für einen Nutzen des Mammografie-Screenings für Frauen zwischen 70 und 74 Jahren gegenüber keinem Screening festgestellt und somit, dass der Nutzen des Mammografie-Screenings den Schaden überwiegt. Eine individuelle Bewertung und Abwägung unter Berücksichtigung von individuellem Gesundheitszustand und Lebenserwartung bleibt aber unerlässlich angesichts des sehr kleinen Mortalitätsvorteils, des festgestellten Schadens durch Überdiagnosen und Konsequenzen aus falsch-positiven Befunden sowie der Unsicherheiten bezüglich der Quantifizierung ihrer Effekte. Deshalb müssen alle Voraussetzungen getroffen werden, um den Frauen eine informierte Entscheidung zu ermöglichen.

Eine laufende randomisierte kontrollierte Studie (AgeX) lässt in absehbarer Zeit aussagekräftige Daten für beide Fragestellungen erwarten. Sobald die Studienergebnisse vorliegen, sollte daher geprüft werden, ob die Ergebnisse im Einklang stehen mit den Empfehlungen zur Erweiterung der Altersgrenzen.

Ein Mammografie-Screening für Frauen ab 75 Jahren lässt gegenüber keinem Screening derzeit weder Nutzen noch Potenzial erkennen, weil aussagekräftige Daten hierzu fehlen. Dem möglichen, aber in dieser Altersgruppe durchaus fraglichen Nutzen hinsichtlich brustkrebs-spezifischer Mortalität dürfte ein erwartbarer Schaden durch Überdiagnosen und Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningergebnissen entgegenstehen.

Details des Berichts

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 22.04.2021 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Überprüfung der Altersgrenzen im Mammografie-Screening-Programm beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

Am 07.06.2021 wurden Betroffene, also Frauen im Alter zwischen 45 und 49 Jahren sowie Frauen über 70 Jahre, zu Erfahrungen und Erwartungen zum Mammografie-Screening konsultiert.

Der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 21.07.2021 wurde am 28.07.2021 auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 16.02.2022, wurde am 23.02.2022 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 23.03.2022 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht wurden am 13.04.2022 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die wesentlichen Argumente aus den Stellungnahmen werden in Kapitel A5 „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 auf der Website des IQWiG 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:

- Änderung in Bezug auf einzuschließende Studientypen: Studien, die von den Autorinnen und Autoren als randomisiert bezeichnet, jedoch als quasirandomisiert eingeschätzt wurden, wurden eingeschlossen. Hintergrund ist, dass im vorliegenden Fall der

Unterschied in der Ergebnissicherheit zwischen den vorliegenden RCTs und der betreffenden Quasi-RCT als gering eingeschätzt wurde (siehe Abschnitt A5.3.1).

- Spezifizierung der Selektion von Publikationen zu relevanten Studien aus der systematischen Übersichtsarbeit, deren Informationsbeschaffung als Grundlage für die Bewertung verwendet wird (Canelo-Aybar 2021 [48]): Aufgrund der großen Zahl an eingeschlossenen Publikationen in Canelo-Aybar 2021 wurden aus pragmatischen Gründen nur diejenigen Publikationen zu relevanten Studien selektiert, aus denen Daten für die Metaanalysen dieser Übersichtsarbeit herangezogen wurden oder die für die Beschreibung der Studie essenziell sind (insbesondere Designpublikationen) (siehe Abschnitt A2.2.3).
- Spezifizierung der ausgewählten Messzeitpunkte bei der brustkrebsspezifischen Mortalität: Es wurden je Studie mehrere Messzeitpunkte zur Darstellung ausgewählt. Denn einerseits muss einige Jahre abgewartet werden, um eine ausreichende Anzahl Ereignisse beobachten und daraus eine verlässliche Aussage zu einem möglichen Effekt ableiten zu können. Andererseits ist zu erwarten, dass sich die brustkrebsspezifische Mortalität von Interventions- und Vergleichsgruppe nach Ende der Screeningphase wieder annähert. Daher wurde angestrebt, den in den Studien untersuchten Beobachtungszeitraum möglichst breit abzudecken.
Für die Metaanalysen zur brustkrebsspezifischen Mortalität wurden die Daten jeweils den Messzeitpunkten ca. 5, 10, 15 und 20 Jahre nach Randomisierung zugeordnet und entsprechend zusammengefasst. Konnten bei einer Studie 2 verschiedene Messzeitpunkte demselben Metaanalysen-Zeitpunkt zugeordnet werden (Beispiel: Daten zu 9 und 12 Jahren Beobachtungsdauer aus derselben Studie zur Metaanalyse ca. 10 Jahre nach Randomisierung), wurde für die Metaanalyse primär der spätere Zeitpunkt verwendet (in diesem Beispiel: 12 Jahre) und der frühere Zeitpunkt (in diesem Beispiel: 9 Jahre) im Rahmen von Sensitivitätsanalysen berücksichtigt (siehe Abschnitt A2.1.3).
- Spezifizierung der Auswahl von Daten für die Metaanalysen: Lagen in einer Studie zu demselben Zeitpunkt Daten sowohl der entsprechenden 10-Jahres-Altersgruppe (z. B. 40–49 Jahre) als auch der 5-Jahres-Altersgruppe (z. B. 45–49 Jahre) vor, wurden für die Metaanalysen primär die Daten der 5-Jahres-Altersgruppe verwendet, weil diese die Population der Fragestellung besser abdeckt. Die Daten der 10-Jahres-Altersgruppe wurden im Rahmen von Sensitivitätsanalysen berücksichtigt (siehe Abschnitt A2.1.3).
- Spezifizierung zum Einschluss von Studien, die die Einschlusskriterien nicht vollständig erfüllen: Für Fragestellung 1 (Frauen von 45 bis 49 Jahren) wurden Studien auch dann eingeschlossen, wenn weniger als 80 % der Frauen der relevanten Altersgruppe entsprachen bzw. es wurde auch auf Daten von Subgruppen zurückgegriffen, die sich auf die entsprechende 10-Jahres-Altersgruppe (z. B. 40 bis 49 Jahre) bezogen. Hintergrund war, dass hinreichend sicher plausibel ist, dass die in einer 10-Jahres-Altersgruppe beobachteten Effekte auf die Zielpopulation der Frauen von 45 bis 49 Jahren anwendbar sind. Nur wenn in einer Fragestellung zu einem Endpunkt ansonsten gar keine

verwertbaren Daten der relevanten Altersgruppe oder der entsprechenden 10-Jahres-Altersgruppe verfügbar waren, wurde auf Daten einer Subgruppe mit einem noch breiteren Altersbereich (z. B. 40 bis 74 Jahre) zurückgegriffen. Dies war der Fall bei Fragestellung 2 in Bezug auf Konsequenzen aus falsch-positiven Befunden. Dabei wurden Fragen der Übertragbarkeit bei der Interpretation berücksichtigt (siehe Abschnitt A2.1.9).

- Spezifizierung der darzustellenden Ergebnisse zur brustkrebspezifischen Mortalität: Die Auswertung der brustkrebspezifischen Mortalität kann auf unterschiedliche Weise erfolgen [49,50]. Gehen in die Auswertung der brustkrebspezifischen Mortalität nur diejenigen Brustkrebsfälle ein, die innerhalb der Screeningphase diagnostiziert wurden, wird dafür im vorliegenden Bericht – angelehnt an Nyström et al. [50] – der Begriff Evaluationsmodell verwendet. Dabei wird zwischen einem Evaluationsmodell mit und ohne Abschlusscreening in der Kontrollgruppe unterschieden. Gehen in die Auswertung der brustkrebspezifischen Mortalität alle Brustkrebsfälle ein, die bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums diagnostiziert wurden, wird dafür im vorliegenden Bericht – ebenfalls angelehnt an Nyström et al. [50] – der Begriff Follow-up-Modell verwendet. Die Daten wurden jeweils dem in der betreffenden Studie angewendeten Auswertungsmodell zugeordnet (Evaluationsmodell mit oder ohne Abschlusscreening oder Follow-up-Modell). Enthielt eine Studie Ergebnisse aus mehreren Modellen, wurden vorzugsweise Daten aus dem Evaluationsmodell mit Abschlusscreening und aus dem Follow-up-Modell dargestellt. Für die Metaanalysen wurden vorzugsweise Daten aus dem Follow-up-Modell herangezogen, da diese Ergebnisse die vorliegende Fragestellung am besten abbilden (siehe Abschnitt A2.3.2).
- Spezifizierung der Effektmodifikatoren: Der potenzielle Effektmodifikator Ausgestaltung des Screeningprogramms wurde anhand der Merkmale Screeningintervall (bis 1,5 Jahre und über 1,5 Jahre) und Screeningphasendauer (bis 5 Jahre und über 5 Jahre) untersucht. Eine zusätzliche Untersuchung des Merkmals Anzahl der Screeningrunden erschien nicht sinnvoll, da dies zum einen stark vom Screeningintervall und von der Screeningphasendauer abhängt und zum anderen in vielen Studien nicht präspezifiziert, sondern abhängig vom Zeitpunkt der Randomisierung der Teilnehmenden war (siehe Abschnitt A2.3.4).

Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

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

- Aktualisierung der bibliografischen und der Studienregister-Recherche (Abschnitte 4.1 und A3.1.2)
- Einschluss und Darstellung einer zusätzlichen Studie (AgeX Pilot) mit Daten zu Konsequenzen aus falsch-positiven Befunden für beide Fragestellungen und damit einhergehend Ergänzungen in den Kapiteln 4 und 5 sowie Abschnitt A3 und bei

Fragestellung 2 Wegfallen der Ergebnisse zur übergreifenden Altersgruppe aus der Studie Swedish Two County

- Ergänzung einer Quelle in Abschnitt 4.4
- Ergänzende Bemerkungen zur Übertragbarkeit in den Abschnitten 4.5.1.5, 4.5.2.1 und 4.5.2.5 sowie Kapitel 5
- Umfassende Änderungen einschließlich der Aussage zur Beleglage bezüglich Mortalität in Fragestellung 2 in den Abschnitten 4.5.2.1 und 4.6 sowie den Kapiteln 5 und 6
- Ergänzende Bemerkungen zu unerwünschten Ereignissen in Abschnitt 4.6
- Ergänzende Bemerkungen zur laufenden Studie AgeX in Abschnitt 4.6
- Spezifizierung der Erläuterungen zum Risiko von Überdiagnosen in Fragestellung 2 und diesbezüglich Austausch einer Referenz in Kapitel 5
- Ergänzende Bemerkungen zu Erkenntnissen aus Beobachtungsstudien in Kapitel 5 und Abschnitt A5.3.1
- Ergänzende Bemerkungen zum Forschungsbedarf zu anderen Screeningverfahren in Kapitel 5
- Ergänzung kumulativer Raten bei Biopsien mit benignem Befund in Abschnitt A3.3.3
- Änderung der Bezeichnungen der Brustdichte-Kategorien im Bericht zur Modellierung in Abschnitt A4
- Spezifizierungen und Änderungen beim Vergleich der vorliegenden Bewertung mit der Leitlinie der European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC) (Abschnitt A5.2)

Abschlussbericht Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0

Korrektur eines redaktionellen Fehlers (Seitennummerierung).

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 6.0 [51] erstellt. Darüber hinaus werden Ergebnisse eigener Modellierungen in die Bewertung einfließen.

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

A2.1.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit folgenden Teilnehmerinnen eingeschlossen:

- Fragestellung 1: Frauen im Alter zwischen 45 und 49 Jahren, bei denen kein Verdacht auf Brustkrebs besteht und kein spezifisch erhöhtes Brustkrebsrisiko vorliegt.
- Fragestellung 2: Frauen im Alter von 70 Jahren und mehr, bei denen kein Verdacht auf Brustkrebs besteht und kein spezifisch erhöhtes Brustkrebsrisiko vorliegt.

A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die Prüfindervention ist das Mammografie-Screening. Als Vergleichsintervention gilt kein Screening oder die alleinige Palpation der Brust.

A2.1.3 Darstellung der Einzelstudien

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

Je Endpunkt wird vorzugsweise der späteste Messzeitpunkt dargestellt.

Zu diesem Vorgehen gab es Spezifizierungen im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

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 in den Abschnitten A2.3.2 bis A2.3.4 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

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

Für den Endpunkt Überdiagnosen werden die Ergebnisse für 2 unterschiedliche Bezugsgrößen dargestellt:

- 1) Der Anteil der Überdiagnosen unter den während der Screeningphase mit Brustkrebs diagnostizierten Frauen wird folgendermaßen berechnet: Von der Anzahl der Diagnosen der Interventionsgruppe (aus dem gesamten Zeitraum von Screening- und Nachbeobachtungsphase) wird die Anzahl der Diagnosen der Kontrollgruppe (aus demselben genannten Zeitraum) subtrahiert. Für die Nachbeobachtungsphase wird der längste Beobachtungszeitraum zugrunde gelegt. Die Differenz wird durch die Anzahl der Diagnosen in der Interventionsgruppe während des Screeningzeitraums dividiert. Das Ergebnis ist der Anteil der Überdiagnosen (Überdiagnoserisiko) unter den Diagnosen des Screenings. In Fällen, in denen die Behandlungsgruppen nicht gleich groß sind, wird bei der Berechnung die Zahl der Diagnosen in der Kontrollgruppe entsprechend gewichtet.
- 2) Der Anteil der Überdiagnosen unter den zum Screening eingeladenen Frauen wird folgendermaßen berechnet: Von der Anzahl der Diagnosen der Interventionsgruppe (aus dem gesamten Zeitraum von Screening- und Nachbeobachtungsphase) wird die Anzahl der Diagnosen der Kontrollgruppe (aus demselben genannten Zeitraum) subtrahiert. Für die Nachbeobachtungsphase wird der längste Beobachtungszeitraum zugrunde gelegt. Die Differenz wird durch die Anzahl der Frauen der Interventionsgruppe dividiert. Das Ergebnis ist der Anteil der Überdiagnosen (Überdiagnoserisiko) unter den zum Screening eingeladenen Teilnehmerinnen. In Fällen, in denen die Behandlungsgruppen nicht gleich groß sind, wird bei der Berechnung die Zahl der Diagnosen in der Kontrollgruppe entsprechend gewichtet.

A2.1.4 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität (zum Beispiel Gesamtmortalität und brustkrebsspezifische Mortalität)
- Morbidität (zum Beispiel Brustamputationen, Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden, Überdiagnosen)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- unerwünschte Ereignisse

A2.1.5 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 in Abschnitt A2.1.2 genannten Interventionen und alle in 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.

Zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

A2.1.6 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A2.1.7 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

A2.1.8 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

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

Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1a	Frauen im Alter von 45–49 Jahren ohne Verdacht auf Brustkrebs und ohne spezifisch erhöhtes Brustkrebsrisiko (siehe auch Abschnitt A2.1.1)
E1b	Frauen im Alter von 70 Jahren und älter ohne Verdacht auf Brustkrebs und ohne spezifisch erhöhtes Brustkrebsrisiko (siehe auch Abschnitt A2.1.1)
E2	Prüfintervention: Mammografie-Screening (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E3	Vergleichsintervention: kein Mammografie-Screening oder die alleinige Palpation der Brust (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3 formuliert
E5	Studientyp: RCTs (siehe auch Abschnitt A2.1.5)
E6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [52] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [53], TREND- [54] oder STROBE-Statements [55] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

A2.1.9 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien E1a und E1b (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 Patientinnen diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1a bzw. E1b, E2 und E3 bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

Zu diesem Vorgehen gab es Spezifizierungen im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

A2.2 Informationsbeschaffung

A2.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Parallel zur Erstellung des Berichtsplans erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten in der Datenbank MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), HTA Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Die Suche wurde auf das Publikationsjahr ab 2011 eingeschränkt. Die Suche fand am 01.03.2021 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in A9.1.

Die Selektion erfolgte durch 1 Person und wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Es wird geprüft, ob mindestens eine hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage für die Bewertung verwendet werden kann. Dafür erfolgt eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht(en). Kann mindestens 1 diesbezüglich hochwertige und aktuelle Übersicht identifiziert werden, werden die zugrunde liegenden Studien beziehungsweise Dokumente von 1 Person auf ihre Relevanz für die vorliegende Bewertung geprüft und das Ergebnis von einer 2. Person überprüft. Bewertungen der eingeschlossenen Studien oder die Datenextraktion werden nicht übernommen.

Die finale Entscheidung, welche systematische(n) Übersicht(en) für die Bewertung herangezogen werden, erfolgt nach Fertigstellung des Berichtsplans anhand der darin festgelegten Kriterien.

A2.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten durchgeführt.

Für den Fall, dass mindestens 1 systematische Übersicht als Basis für die Informationsbeschaffung verwendet werden kann (siehe Abschnitt A2.2.1), wird diese für die Informationsbeschaffung von Studien für den von der Übersicht abgedeckten Zeitraum herangezogen. Dieser Teil der Informationsbeschaffung wird ergänzt um eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten für den nicht von der Übersicht abgedeckten Zeitraum.

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

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

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- durch den G-BA übermittelte Dokumente
- Anwendung weiterer Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörung zum Vorbericht
- Autorenanfragen

A2.2.3 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Datenbanken

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 den beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

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

- Studienregister
- durch den G-BA übermittelte Dokumente

Die Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen werden von 1 Person auf Studien hin gesichtet. Die identifizierten Studien werden dann auf 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.

Zu diesem Vorgehen gab es Spezifizierungen im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

A2.3 Informationsbewertung und -synthese

A2.3.1 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 für die endpunktübergreifende Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

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

B: Kriterien für die endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des 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.

A2.3.2 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 [56] untersucht. Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ($p \geq 0,05$), wird davon ausgegangen, dass die Schätzung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts sinnvoll ist. Im Fall von mindestens 5 Studien erfolgt die Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp und Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule und Mandel [57]. 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, so wird wie folgt verfahren: Da das bevorzugte Verfahren von Knapp und Hartung im Fall von sehr wenigen (< 5) Studien extrem breite und nicht informative Konfidenzintervalle liefern kann, wird die Schätzung nach diesem Verfahren im Fall von 2 Studien im Regelfall nicht dargestellt. Im Fall von 3 oder mehr Studien wird zunächst geprüft, ob das Konfidenzintervall des Knapp-Hartung-Verfahrens schmaler ist als das Konfidenzintervall mittels des DerSimonian-Laird-Verfahrens. Ist dies der Fall, wird die Schätzung von Knapp und Hartung mit Ad-hoc-Varianzkorrektur weiter betrachtet. Des Weiteren wird geprüft, ob das 95 %-Konfidenzintervall des Verfahrens von Knapp und Hartung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) zu breit ist, z. B. wenn die Vereinigung der 95 %-Konfidenzintervalle der Einzelstudien enthalten ist. Ist dies nicht der Fall, wird das Knapp-Hartung-Konfidenzintervall zur Ableitung einer Nutzensaussage herangezogen, wenn das Ergebnis statistisch signifikant ist. Wird die Schätzung mittels Knapp und Hartung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) nicht herangezogen (regelmäßig im Fall von 2 Studien bzw. bei zu breitem 95 %-Konfidenzintervall) oder liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor, so wird geprüft, ob das Verfahren von DerSimonian und Laird ein statistisch signifikantes Ergebnis liefert. Ist dies der Fall, werden die Studienergebnisse qualitativ zusammengefasst. Ist das Ergebnis nach DerSimonian und Laird nicht statistisch signifikant, wird auf die qualitative Zusammenfassung verzichtet, da in diesem Fall auch ein korrektes Verfahren keinen statistisch signifikanten Effekt ergeben kann.

Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$), wird im Fall von mindestens 5 Studien nur das Prädiktionsintervall dargestellt. Bei 4 oder weniger Studien erfolgt eine qualitative Zusammenfassung. In beiden Fällen wird außerdem untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.3.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.3.4).

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie z. B. das Betabinomialmodell bei binären Daten [58] angewendet werden.

Zu diesem Vorgehen gab es Spezifizierungen im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

A2.3.3 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 eingestuftes Ergebnis kann zum Beispiel dazu führen, dass nur

ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.3.5).

A2.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Alter (zum Beispiel 70 bis 74 vs. ≥ 75 Jahre)
- Ausgestaltung des Screeningprogramms (zum Beispiel Screeningintervall, Anzahl der Screeningrunden)
- Brustdichte

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 Patientinnen eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.3.5).

Zu diesem Vorgehen gab es Spezifizierungen im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

A2.3.5 Aussagen zur Beleglage

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

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

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

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

Abschließend erfolgt eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens. In diese übergreifende Bewertung wird auch die Datenvollständigkeit und die sich daraus möglicherweise ergebende Verzerrung aufgrund von Publikationsbias einbezogen, die zur Einschränkung des Fazits führen kann.

Falls kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden ableitbar ist, wird eine Aussage zum Potenzial der Behandlungsmethode getroffen und es werden ggf. Eckpunkte einer Erprobungsstudie formuliert.

A2.4 Modellierung

Neben dem Einschluss von RCTs werden zusätzlich Modellierungsstudien durchgeführt. Diese sollen auf bereits bestehende etablierte Modelle (z. B. ein CISNET-Modell) für Brustkrebs-Screening aufbauen und unter Verwendung aktueller Daten für Deutschland angepasst werden. Mittels Modellierung werden die Ergebnisse ausgewählter patientenrelevanter Endpunkte für (1.) einen früheren Screeningbeginn ab einem Alter von 45 Jahren und (2.) für eine Fortsetzung des Screenings über das 69. Lebensjahr hinaus geschätzt. Dabei wird der nationale Versorgungskontext mitberücksichtigt. Die Modellierungsstudien werden durch eine externe Expertengruppe durchgeführt.

Für die durchgeführte Modellierung erfolgt eine umfassende Dokumentation des Vorgehens mit Darstellung und Begründung der getroffenen Entscheidungen und der Auswahl der im Modell eingehenden Zustände, Parameter und Daten. Es wird einen detaillierten technischen

Bericht mit der Beschreibung aller Modellierungsschritte geben [59]. Ebenfalls dargestellt und begründet werden die verwendeten mathematischen Beziehungen der Modellkomponenten einschließlich aller verwendeten Variablen. Der Einfluss getroffener Annahmen und Modellinputs wird durch Sensitivitätsanalysen überprüft und berichtet [60,61]. Auch die vorhandenen Schätzunsicherheiten der Inputparameter werden im Rahmen der Modellierungsstudie berücksichtigt und die Auswirkungen werden nachvollziehbar dargestellt. Eine Modellvalidierung wird durchgeführt und es wird ein Überblick über die eingesetzten Validierungstechniken und ihre Ergebnisse gegeben [62].

Bei Modellierungen wird aufgrund der fehlenden direkten empirischen Evidenz von einer unzureichenden Ergebnissicherheit ausgegangen, sodass sich hieraus regelhaft kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden ableiten lässt. Bei Vorliegen gewisser Datensituationen (z. B. ein valides und hinreichend robustes Modell, das die RCT-Ergebnisse zum Screening bei 50- bis 69-Jährigen als Ankerpunkt verwendet) können die Ergebnisse der Modellierungsstudie jedoch die Ableitung der Beleglage unterstützen.

A3 Details der Ergebnisse

A3.1 Informationsbeschaffung

A3.1.1 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten

Von den 8 identifizierten systematischen Übersichten (siehe Abschnitt A7.1) wurde 1 systematische Übersicht (siehe Tabelle 6) als ausreichend aktuell und hochwertig bewertet und zum Zweck der Identifizierung von Primärstudien berücksichtigt. Die Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht findet sich in Kapitel A8.

In der Basis-SÜ wurden 30 Publikationen identifiziert, für die daraufhin geprüft wurde, inwieweit sie die Einschlusskriterien dieses Berichts erfüllen (siehe Abschnitt A2.1). 4 Publikationen zu relevanten Studien erfüllten nicht die Einschlusskriterien des Berichts. Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A7.2. Somit wurden insgesamt 7 Studien (26 Publikationen) als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert. Dies entspricht allen Studien, die als RCTs in die Basis-SÜ eingeschlossen wurden.

Tabelle 6: Berücksichtigte systematische Übersichten

Systematische Übersicht	Vollpublikation
Canelo-Aybar 2021	ja [48]

A3.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung

In einem nächsten Schritt erfolgte eine ergänzende Suche nach Primärstudien in bibliografischen Datenbanken für den Zeitraum (ab 01.04.2016), der nicht durch die in Abschnitt A3.1.1 identifizierte Basis-SÜ abgedeckt war.

Für alle weiteren Informationsquellen wurde ohne zeitliche Beschränkung gesucht.

A3.1.2.1 Primäre Informationsquellen

A3.1.2.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A9.1. Die letzte Suche fand am 11.03.2022 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A7.3.

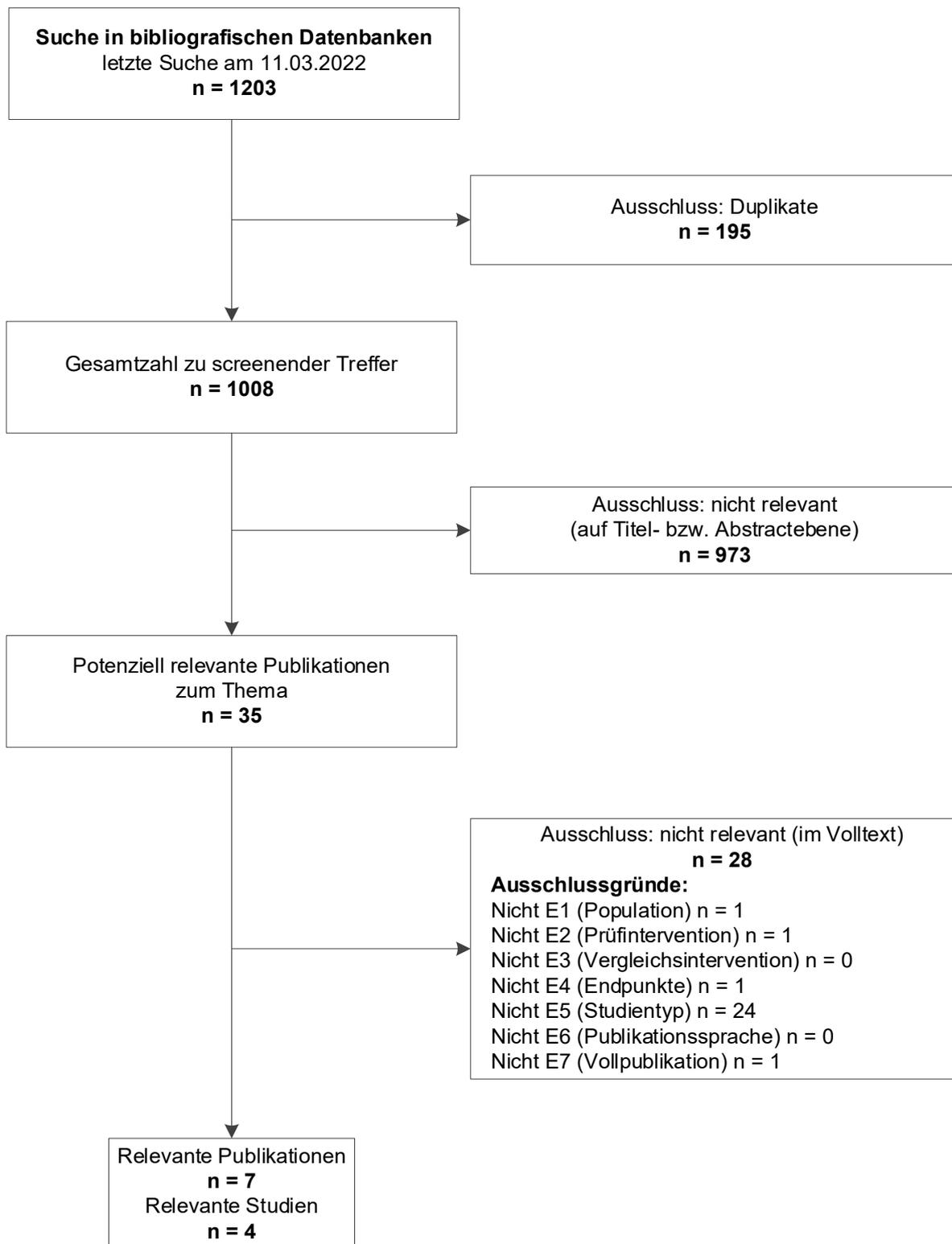


Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion

A3.1.2.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert (Tabelle 7):

Tabelle 7: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Studienregister-ID	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
Swedish Two County	NCT03217539	ClinicalTrials.gov [63]	nein
UK Age	ISRCTN24647151	ISRCTN [64]	nein
AgeX Pilot	NCT00890864	Clinical Trials.gov [65]	nein

In den Studienregistern wurde darüber hinaus eine Studie ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt A3.1.4).

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A9.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 11.03.2022 statt.

A3.1.2.2 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.

A3.1.2.2.1 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 A7.4.

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

Tabelle 8: In vom G-BA übermittelten Dokumenten identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente
Swedish Two County	Publikation [66]

A3.1.2.2.2 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A7.1. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

Es wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten:

Tabelle 9: Durch Anwendung weiterer Suchtechniken identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente
CNBSS	Publikation [67]
Edinburgh	Publikation [68]
HIP	Publikation [69-71]
Malmö	Publikation [72]
Swedish Two County	Publikation [73]
UK Age	Publikation [74]
CNBSS: Canadian National Breast Screening Study; HIP: Health Insurance Plan of Greater New York	

A3.1.2.2.3 Anhörung

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

A3.1.2.2.4 Autorenanfragen

Autorenanfragen bezüglich zusätzlicher Informationen zu relevanten Studien waren nicht erforderlich, da davon auszugehen war, dass solche Informationen keinen relevanten Einfluss auf die Bewertung haben würden.

A3.1.2.2.5 Zusätzliche relevante Studien bzw. Dokumente

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

Tabelle 10: Zusätzlich identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente
AgeX Pilot	Publikation [12]
CNBSS	Publikation [13]
Edinburgh	Publikation [14,75]
Malmö	Publikation [50]
Stockholm	Publikation [76]
Swedish Two County	Publikation [77-79]
UK Age	Publikation [80]
CNBSS: Canadian National Breast Screening Study	

Die Publikation zur Studie AgeX Pilot wurde über die Referenzierung im Studienregistereintrag [65] identifiziert. Alle anderen Publikationen gehören zu bereits bekannten Studien und wurden über die Referenzierung in anderen eingeschlossenen Publikationen identifiziert.

A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 9 relevante Studien identifiziert werden (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern
AgeX Pilot	ja [12]	ja [65] / nein
CNBSS	ja [13,67,81-87]	nein / nein
Edinburgh	ja [14,68,75]	nein / nein
Göteborg	ja [16,88,89]	nein / nein
HIP	ja [15,69-71,90-92]	nein / nein
Malmö	ja [17,50,72,93,94]	nein / nein
Stockholm	ja [18,76,95,96]	nein / nein
Swedish Two County	ja [19,66,73,77-79,97-101]	ja [63] / nein
UK Age	ja [20,27,74,80,102-105]	ja [64] / nein
CNBSS: Canadian National Breast Screening Study; HIP: Health Insurance Plan of Greater New York		

A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 12 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 12: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Dokumentart, Studienregister-ID	Fragestellung	Studientyp	Fallzahl	Status
AgeX	Studienregistereintrag, NCT01081288 [106], ISRCTN33292440 [33]	1 und 2	Cluster-RCT	4,4 Mio.	laufend, Rekrutierung abgeschlossen
RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

Die noch laufende Studie AgeX aus Großbritannien [106] lässt weitere Erkenntnisse zu beiden Fragestellungen des Berichts erwarten. Eine entsprechende Pilotstudie zur Machbarkeit mit rund 60 000 Teilnehmerinnen wurde bereits abgeschlossen und ist im Studienpool des Berichts eingeschlossen [12] (siehe Abschnitt A3.1.2.1.2). Das Studienprotokoll [107] und weitere Dokumente der englandweit laufenden Studie sind über die Webseite der Studie öffentlich verfügbar. Die Studie soll Erkenntnisse zu der Frage liefern, inwiefern Frauen außerhalb des

derzeitigen Altersbereichs des nationalen Screeningprogramms von einem Screening profitieren. Zu diesem Zweck werden Frauen im Alter von 47 bis 49 bzw. von 71 bis 73 Jahren eingeschlossen und per Clusterrandomisierung entweder einem Screening oder einer Vergleichsgruppe ohne Screening zugeteilt. In der jüngeren Altersgruppe erhalten die Frauen der Interventionsgruppe 1 eine zusätzliche Screeningeinladung etwa 3 Jahre vor Start des nationalen Screeningprogramms, in der älteren Altersgruppe Einladungen für bis zu 3 weitere Screenings alle 3 Jahre nach Ende des nationalen Screeningprogramms. Die Ausgestaltung des Screenings in der Studie entspricht dem etablierten Vorgehen im nationalen Screeningprogramm. Frauen im Alter von 50 bis 70 Jahren (zum Zeitpunkt der Randomisierung) sind nicht Teil der Studienpopulation und erhalten das reguläre Screeningangebot.

Primärer Endpunkt der Studie ist die brustkrebspezifische Mortalität. Die Ergebnisse für jüngere und ältere Frauen sollen jeweils separat analysiert werden. Es sind regelmäßige Interimsanalysen geplant sowie deren Veröffentlichung, sobald damit die Fragestellung der Studie klar beantwortet werden kann. Erste Ergebnisse werden Mitte der 2020-er Jahre erwartet.

Nachdem das nationale Screeningprogramm – und damit einhergehend die Rekrutierung für die Studie – im März 2020 pandemiebedingt unterbrochen wurde, wurde entschieden, die Randomisierung gänzlich zu beenden, um eine Überlastung des wieder anlaufenden Screenings zu vermeiden [108]. Statt der geplanten rund 6 Millionen Frauen wurde die Rekrutierung daher nach 4,4 Millionen Frauen beendet, die Nachbeobachtung wird jedoch fortgeführt. Die Studiengruppe betrachtet diese Anzahl bei entsprechend langer Nachbeobachtungszeit als immer noch ausreichend.

A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.2.1 Fragestellung 1 – Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 13: Fragestellung 1 – Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Personenzahl N Gesamt- population / Alterskohorte ^a	Ort und Zeitraum der Rekrutierung	Dauer der Screeningphase / Beobachtungs- dauer (seit Randomisierung)	relevante Endpunkte
AgeX Pilot	Cluster- RCT, multizen- trisch	47–49 Jahre: 40 005	Vereinigtes Königreich, 2009 – 2010	1 Jahr / 1 Jahr	Biopsien mit benignem Befund, OPs mit benignem Befund
CNBSS	RCT, multizen- trisch	40–49 Jahre: 50 430 / 45–49 Jahre: 23 803 ^b	Kanada, 1980–1985	5 Jahre / 25 Jahre	Gesamt mortalität, Brustkrebsmortalität, Mastektomien, Brustkrebsinzidenz, Biopsien mit benignem Befund

Tabelle 13: Fragestellung 1 – Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Personenzahl N Gesamt- population / Alterskohorte ^a	Ort und Zeitraum der Rekrutierung	Dauer der Screeningphase / Beobachtungs- dauer (seit Randomisierung)	relevante Endpunkte
Edinburgh	Cluster-RCT	45–64 Jahre: 52 253 ^c / 45–49 Jahre: 11 723	Edinburgh, Vereinigtes Königreich, 1979–1985	7 Jahre / 14 Jahre	Brustkrebsmortalität
Göteborg	RCT	39–59 Jahre: 52 222 ^c / 39–49 Jahre: 26 113 ^b	Göteborg, Schweden, 1982–1984	7 Jahre ^e / 24 Jahre	Gesamtmortalität, Brustkrebsmortalität, Brustkrebsinzidenz, Biopsien mit benignem Befund
HIP	RCT	40–64 Jahre: 61 004 ^c	New York, USA, 1963–1966	3 Jahre / 18 Jahre	Brustkrebsmortalität, Brustkrebsinzidenz, Biopsien mit benignem Befund
Malmö (MMST 1 und 2)	RCT	44–70 Jahre: 42 283 / 44–54 Jahre: MMST 1: 16 063 MMST 2: 17 786	Malmö, Schweden, MMST 1: 1976–1978 MMST 2: 1978–1990	MMST 1: 10 bzw. 14 Jahre ^e / 23 Jahre MMST 2: 7 / 10 Jahre	Brustkrebsmortalität, Brustkrebsinzidenz
Stockholm	quasi- randomi- siert	40–64 Jahre: 60 318 / 40–49 Jahre: 21 945 ^b	Stockholm, Schweden, 1981–1983	4 Jahre / 15 Jahre	Brustkrebsmortalität, Biopsien mit benignem Befund
Swedish Two County	Cluster- RCT, multi- zentrisch	40–74 Jahre: 134 867 ^{b, c} / 40– 49 Jahre: 35 448 ^b	Dalarna (vormals Kopparberg) und Östergötland, Schweden, 1977–1980	6–8 Jahre / 28 Jahre	Gesamtmortalität, Brustkrebsmortalität, Brustkrebsinzidenz, Biopsien mit benignem Befund
UK Age	RCT, multi- zentrisch	39–41 Jahre: 160 836	Vereinigtes Königreich, 1991–1997	7–9 Jahre / 23 Jahre	Gesamtmortalität, Brustkrebsmortalität, Brustkrebsinzidenz, Biopsien mit benignem Befund
<p>a. Gesamtpopulation der in der Studie eingeschlossenen Frauen (Altersspanne: n) / für die Fragestellung relevante Alterskohorte (Altersspanne: n)</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. abweichende Angaben zwischen den Publikationen</p> <p>d. Angabe bezieht sich auf die Gruppe der 39- bis 49-jährigen Frauen.</p> <p>e. Dauer der Screeningphase: 10 Jahre für Frauen, geboren zwischen 1908 und 1917; 14 Jahre für Frauen, geboren zwischen 1918 und 1922 bzw. geboren zwischen 1923 und 1932</p> <p>CNBSS: Canadian National Breast Screening Study; HIP: Health Insurance Plan of Greater New York; N: Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Frauen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Tabelle 14: Fragestellung 1 – Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
AgeX Pilot	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mammografie: 1-malig vor Beginn des nationalen Screenings ▪ Aufnahmetechnik: k. A.^a ▪ Anzahl der befundenden Personen: k. A.^a ▪ Zusätzliche klinische Untersuchung: k. A.^a ▪ Selbstuntersuchung: k. A.^a <p>Nationales Screeningprogramm ab 50 und bis 70 Jahren (3-jährig), auf eigenen Wunsch der Frauen auch über das 70. Lebensjahr hinaus</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Selbstuntersuchung: k. A. ▪ Einladung der Kontrollgruppe zum Screening nach Beendigung der Screeningphase: nein ▪ Frauen der Kontrollgruppe konnten auf eigenen Wunsch ein Mammografie-Screening anfordern
CNBSS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ initiale körperliche Untersuchung der Brust sowie Anleitung zur Selbstuntersuchung ▪ Mammografie: jährlich ▪ Anzahl der Screeningrunden: 4–5 ▪ Aufnahmetechnik: 2 Aufnahmen (Obliqueaufnahme und kraniokaudale Ansicht) ▪ Anzahl der befundenden Personen: 1 ▪ zusätzliche klinische Untersuchung: ja, Untersuchungen der Brust jährlich ▪ Selbstuntersuchung / Intervall: ja / k. A. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ initiale körperliche Untersuchung der Brust sowie Anleitung zur Selbstuntersuchung ▪ kein Screening; jährliches Follow-up durch einen selbst auszufüllenden Fragebogen ▪ Selbstuntersuchung: ja ▪ Einladung der Kontrollgruppe zum Screening nach Beendigung der Screeningphase: nein
Edinburgh	<ul style="list-style-type: none"> ▪ initiale körperliche Untersuchung der Brust sowie Anleitung zur Selbstuntersuchung ▪ Mammografie: 2-jährlich ▪ Anzahl der Screeningrunden: 2–4 ▪ Aufnahmetechnik: zu Beginn 2 Aufnahmen (Obliqueaufnahme und kraniokaudale Ansicht), bei nachfolgenden Untersuchungen nur einzelne Aufnahmen (Obliqueaufnahmen) ▪ Anzahl der befundenden Personen: 2 (geschulte Ärztinnen und Ärzte, Auffälligkeiten werden durch Radiologinnen oder Radiologen untersucht) ▪ zusätzliche klinische Untersuchung: ja (Untersuchung der Brust), jährlich ▪ Selbstuntersuchung: ja, monatlich <p>Die Frauen der Kontrollgruppe < 65 Jahre wurden ca. 1 Jahr nach Ende der Screeningphase zum organisierten Mammografie-Screening eingeladen, die Frauen der Interventionsgruppe < 65 Jahre 3 Jahre nach ihrem letzten Studienscreening.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kein Screening; ▪ Selbstuntersuchung: ja ▪ Einladung der Kontrollgruppe zum Screening nach Beendigung der Screeningphase: nein

Tabelle 14: Fragestellung 1 – Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Göteborg	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mammografie: alle 18 Monate ▪ Anzahl der Screeningrunden: 5 ▪ Aufnahmetechnik: Zu Beginn zwei Aufnahmen (Obliqueaufnahme und kraniokaudale Ansicht), bei nachfolgenden Untersuchungen nur einzelne Aufnahme (Obliqueaufnahme), außer bei dichtem Brustgewebe (dann 2 Aufnahmen) ▪ Anzahl der befundenden Personen: 1 in den ersten 3. Screeningrunden, danach zweifache Prüfung ▪ Zusätzliche klinische Untersuchung: k. A. ▪ Selbstuntersuchung: k. A. <p>Kurz nach Abschluss der Screeningphase wurde ein Routine-Screening für alle Frauen ab 50 Jahren eingeführt.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grundversorgung ▪ Selbstuntersuchung: k. A. ▪ Einladung der Kontrollgruppe zum Screening nach Beendigung der Screeningphase: ja, <ul style="list-style-type: none"> ▫ 1 Screening für alle Altersklassen nach Abschluss der Screeningphase der Interventionsgruppe
HIP	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mammografie: alle 12 Monate ▪ Anzahl der Screeningrunden: 4 ▪ Aufnahmetechnik: kraniokaudale und laterale Aufnahme ▪ Anzahl der befundenden Personen: 2 ▪ zusätzliche klinische Untersuchung: jährlich ▪ Selbstuntersuchung: k. A. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kein Screening ▪ Selbstuntersuchung: k. A. ▪ Einladung der Kontrollgruppe zum Screening nach Beendigung der Screeningphase: k. A.
Malmö (MMST 1 und 2)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mammografie: alle 18–24 Monate ▪ Anzahl der Screeningrunden: 9 (MMST 1) bzw. 5 (MMST 2) ▪ Aufnahmetechnik: 2-Ansicht-Mammografie für die erste Aufnahme; in folgenden Screeningrunden 1 oder 2 Ansichten in Abhängigkeit von der Dichte des Brustgewebes ▪ Anzahl der befundenden Personen: 2 ▪ zusätzliche klinische Untersuchung: k. A. ▪ Selbstuntersuchung: k. A. <p>MMST 1 und 2: Einladung zum nationalen Screening für alle Frauen geboren zwischen 1923 und 1932 nach Studienende 1990, kein Screening für Frauen, die 71 Jahre und älter sind</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Selbstuntersuchung: k. A. ▪ Einladung der Kontrollgruppe zum Screening nach Beendigung der Screeningphase: ja <ul style="list-style-type: none"> ▫ Ab 1990: Screeningintervall 18–24 Monate für Frauen ab 50 Jahren, abhängig von Alter und Parenchymmuster des Brustgewebes
Stockholm	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mammografie: ca. alle 2 Jahre ▪ Anzahl der Screeningrunden: 2 ▪ Aufnahmetechnik: einzelne oblique Aufnahme, bei Verdacht auf Malignität erneute Einladung mit 3-Ansicht-Mammografie ▪ Anzahl der befundenden Personen: 1 ▪ zusätzliche klinische Untersuchung: nein, aber selbst auszufüllender Fragebogen ▪ Selbstuntersuchung: k. A. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kein Screening ▪ Selbstuntersuchung: k. A. ▪ Einladung der Kontrollgruppe zum Screening nach Beendigung der Screeningphase: ja <ul style="list-style-type: none"> ▫ 1 Screening 1986 nach Abschluss der 2 Screeningrunden der Interventionsgruppe

Tabelle 14: Fragestellung 1 – Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Swedish Two County	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mammografie: alle 2 Jahre ▪ Anzahl der Screeningrunden: 4 ▪ Aufnahmetechnik: Niedrigdosis-Mammografie in einer Ansicht (mediolateral oblique) ▪ Anzahl der befundenden Personen: 1 Radiologin bzw. 1 Radiologe ▪ zusätzliche klinische Untersuchung: k. A. ▪ Selbstuntersuchung: k. A. <p>Ab 1986 schrittweise Einführung des nationalen Screenings für Frauen im Alter zwischen 40 und 74 Jahren</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kein Screening, Grundversorgung ▪ Selbstuntersuchung: k. A. ▪ Einladung der Kontrollgruppe zum Screening nach Beendigung der Screeningphase: ja <ul style="list-style-type: none"> ▫ 1 Screening nach Abschluss der Screeningphase der Interventionsgruppe
UK Age	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mammografie: jährlich^b bis zum Erreichen des 48. Lebensjahres ▪ Anzahl der Screeningrunden: 8 ▪ Aufnahmetechnik: 2-Ansicht-Mammografie für die erste Aufnahme, danach Einzelansicht ▪ Anzahl der befundenden Personen: 2 ▪ zusätzliche klinische Untersuchung: k. A. ▪ Selbstuntersuchung: k. A. <p>Alle Studienteilnehmerinnen wurden ab einem Alter zwischen 50 und 52 Jahren zum Mammografie-Screening im Rahmen des nationales Screeningprogramms NHSBSP eingeladen.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kein Screening, Grundversorgung ▪ Selbstuntersuchung: k. A. ▪ Einladung der Kontrollgruppe zum Screening nach Beendigung der Screeningphase: ja
<p>a. alle Prozeduren wurden gemäß dem nationalen Screeningprogramm durchgeführt</p> <p>b. Frauen, die ihren Termin innerhalb von 2 Monaten nicht wahrnehmen konnten, wurden erst wieder zum nächsten jährlichen Screening eingeladen.</p> <p>CNBSS: Canadian National Breast Screening Study; HIP: Health Insurance Plan of Greater New York; k. A.: keine Angaben; MMST: Malmö Mammographic Screening Trial; NHSBSP: National Health Service Breast Screening Programme</p>		

Tabelle 15: Fragestellung 1 – Ein- / Ausschlusskriterien für die zu rekrutierenden Frauen

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
AgeX Pilot	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frauen im Alter von 47 – 49 Jahren aus den Regionen, die an der Studie teilnehmen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A.
CNBSS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frauen im Alter von 40 bis 49 Jahren (CNBSS 1) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ früheres Mammakarzinom ▪ Mammografie in den letzten 12 Monaten ▪ bestehende Schwangerschaft
Edinburgh	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frauen aus Edinburgh im Alter von 45 bis 64 Jahren 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bereits Mammakarzinom diagnostiziert
Göteborg	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frauen aus Göteborg im Alter von 39 bis 59 Jahren 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ früheres Mammakarzinom^a
HIP	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mind. 1 Jahr Mitgliedschaft bei HIP-Versicherung ▪ Alter: 40–64 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A.
Malmö Malmö (MMST 1 und 2)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1977–1978 in Malmö lebende Frauen im Alter von 44 bis 70 Jahren (MMST 1) ▪ 1978–1990 in Malmö lebende Frauen im Alter von 44 bis 49 Jahren (MMST 2) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A.
Stockholm	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frauen aus dem südöstlichen Teil von Stockholm, die zum Studienbeginn 1981 zwischen 40 und 64 Jahren alt waren 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A.
Swedish Two County	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frauen aus den Provinzen Dalarna (ehemals Kopparberg) und Östergötland, die zum Zeitpunkt des Studienbeginns zwischen 40 und 74 Jahre alt waren 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A.
UK Age	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frauen im Alter von 39 bis 41 Jahren 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A.
<p>a. Der Ausschluss erfolgte erst nach Randomisierung. b. abweichende Angaben zwischen den Publikationen</p> <p>CNBSS: Canadian National Breast Screening Study; HIP: Health Insurance Plan; k. A.: keine Angabe; MMST: Malmö Mammographic Screening Trial</p>		

Tabelle 16: Fragestellung 1 – Charakterisierung Teilnehmerfluss innerhalb der Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie Alter	N	N (%) Screeningadhärenz	N (%) Kontamination	N (%) Wieder- einbestellungs- rate der gescreenten Teilnehmerinnen	N (%) invasive Abklärungs- diagnostik der Teilnehmerinnen
AgeX Pilot	47– 49 Jahre: 40 005	12 816 (63)	31 (0,2)	966 (7,5)	361 (2,8)
CNBSS 40–49 Jahre	45–49 Jahre: 23 803 ^a	Altersgruppe 40–49 Jahre: Screeningrunde 1: I: k. A. (100) weitere Screeningrunden: I: k. A. (89–86)	k. A.	Altersgruppe 40–49 Jahre: k. A. (7) ^b	Altersgruppe 40–49 Jahre: Screeningrunde 1: I: k. A. (7,2) ^{a, c} V: k. A. (5,2) ^{a, c, d} Screeningrunde 2: I: k. A. (4,1) ^{a, c} Screeningrunde 3: I: k. A. (3,5) ^{a, c} Screeningrunde 4: I: k. A. (3,2) ^{a, c} Screeningrunde 5: I: k. A. (3,5) ^{a, c}
Edinburgh 45–64 Jahre	45–49 Jahre: 11 723	Altersgruppe 45–49 Jahre: Screeningrunde 1: k. A. (63,8) Screeningrunde 2: k. A. (56,8) Screeningrunde 3: k. A. (55,9)	k. A.	k. A.	k. A.
Göteborg 39–59 Jahre	39–59 Jahre: 52 222 39–49 Jahre: 26 113	Altersgruppe 39–49 Jahre: Screeningrunde 1: I: 9921 (85) V: 9167 (66) Screeningrunde 2: I: 9157 (78) Screeningrunde 3: I: 9150 (79) Screeningrunde 4: I: 8914 (75) Screeningrunde 5: I: 9167 (66)	k. A.	Altersgruppe 39–49 Jahre: Screeningrunde 1: I: 582 (5,9) ^e V: 228 (2,5) ^e Screeningrunde 2: I: 343 (3,7) ^e Screeningrunde 3: I: 277 (3,0) ^e Screeningrunde 4: I: 157 (1,8) ^e Screeningrunde 5: I: 183 (2,1) ^e	Altersgruppe 39–49 Jahre: Screeningrunde 1: I: 148 (1,5) ^f V: 123 (1,3) ^f Screeningrunde 2: I: 123 (1,3) ^f Screeningrunde 3: I: 138 (1,5) ^f Screeningrunde 4: I: 59 (0,7) ^f Screeningrunde 5: I: 123 (1,3) ^f
HIP 40–64 Jahre	40–64 Jahre: 61 004	Screeningrunde 1: ca. 20 200 (65) Screeningrunde 2–4: k. A. (k. A.)	k. A.	k. A.	Biopsien: I: 624 (k. A.)

Tabelle 16: Fragestellung 1 – Charakterisierung Teilnehmerfluss innerhalb der Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie Alter	N	N (%) Screeningadhärenz	N (%) Kontamination	N (%) Wieder- einbestellungs- rate der gescreenten Teilnehmerinnen	N (%) invasive Abklärungs- diagnostik der Teilnehmerinnen
Malmö MMST 1: 44–70 Jahre MMST 2: 44–49 Jahre	Screening- runde 1 MMST 1: I: 3954 V: 4030 MMST 2: I: 9574 V: 8212	Screeningrunde 1: I: MMST 1: k. A. (74) I: MMST 2: k. A. (75–80)	k. A.	k. A. (4)	k. A.
Stockholm 40–64 Jahre	40–49 Jahre: 21 945 ^a (I: 14 842, V: 7103)	Altersgruppe 45–49 Jahre: Screeningrunde 1: I: 5530 (80,4) V: k. A. (77,0) Screeningrunde 2: I: k. A. (80,0)	k. A.	1655 (5,1)	Screeningrunde 1: 482 (1,5) ^g Screeningrunde 2: 246 (0,8) ^g
Swedish Two County 40–49 Jahre	I: 19 844 V: 15 604	Altersgruppe 40–49 Jahre: Screeningrunde 1: I: k. A. (93,2) V: k. A. (90,4) Screeningrunde 2: I: k. A. (89,2) Screeningrunde 3 I: k. A. (88,4)	Altersgruppe 40–74 Jahre: k. A. (13)	Altersgruppe 40–74 Jahre: Screeningrunde 1: I: k. A. (5,0) V: k. A. (4,6) Screeningrunde 2: I: k. A. (2,5)	Altersgruppe 40–74 Jahre: Screeningrunde 1: I: k. A. (1,2) ^h V: k. A. (0,9) ^h Screeningrunde 2: I: k. A. (0,4) ^h
UK Age 39–41 Jahre	160 836 (I: 53 914, V: 107 007)	Screeningrunde 1: 36 622 (68,1)	über alle Screeningrunden: k. A. (18 ⁱ / 8,4 ⁱ)	über alle Screeningrunden: 7893 (14,6) ^k	Screeningrunde 1: 323 ^l (k. A.) 237 (0,5) weitere Screeningrunde: 560 ^m (k. A.)

Tabelle 16: Fragestellung 1 – Charakterisierung Teilnehmerfluss innerhalb der Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie Alter	N	N (%) Screeningadhärenz	N (%) Kontamination	N (%) Wieder- einbestellungs- rate der gescreenten Teilnehmerinnen	N (%) invasive Abklärungs- diagnostik der Teilnehmerinnen
<p>a. eigene Berechnung</p> <p>b. Anteil der Frauen, die eine erneute Mammografie für diagnostische Zwecke erhielten</p> <p>c. Anzahl der tatsächlich durchgeführten invasiven diagnostischen Prozeduren. Die invasive Abklärungsdiagnostik umfasste Flüssig- oder Gewebebiopsien, Nadelbiopsien sowie offene chirurgische Biopsien.</p> <p>d. Teilnehmerinnen in der Kontrollgruppe erhielten nur vor Randomisierung eine initiale körperliche Untersuchung, sodass keine weiteren Daten zur Abklärungsdiagnostik in weiteren Screeningrunden für diese Gruppe berichtet wurden.</p> <p>e. Anzahl der Frauen, die eine erneute Mammografie nach auffälligem Befund erhielten</p> <p>f. Anzahl der Frauen, bei denen eine körperliche Untersuchung und eine Feinnadelbiopsie nach auffälligem Befund durchgeführt wurde</p> <p>g. Die invasive Abklärungsdiagnostik umfasste Feinnadelbiopsien und stereotaktische Punktionen, bei unklarer histopathologischer Diagnose auch offene chirurgische Biopsien.</p> <p>h. Anzahl der durchgeführten chirurgischen Biopsien</p> <p>i. Anzahl der Frauen, die eine Mammografie aufgrund einer auffälligen Symptomatik erhielten</p> <p>j. Anzahl der Frauen, die eine Screeningmammografie erhielten</p> <p>k. Anteil der falsch-positiven Fälle</p> <p>l. eigene Berechnung; Anzahl der Frauen mit einem falsch-positiven Befund, die eine Zytologie (n = 237) oder eine chirurgische oder nicht chirurgische Biopsie erhielten (n = 86)</p> <p>m. eigene Berechnung; Anzahl der Frauen mit einem falsch-positiven Befund, die eine Zytologie (n = 346) oder eine chirurgische oder nicht chirurgische Biopsie erhielten (n = 214)</p> <p>CNBSS: Canadian National Breast Screening Study; HIP: Health Insurance Plan of Greater New York; I: Intervention; k. A.: keine Angabe; MMST: Malmö Mammographic Screening Trial; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Frauen; V: Vergleich</p>					

A3.2.2 Fragestellung 2 – Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 17: Fragestellung 2 – Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studien- design	Personenzahl N Gesamtpopulation / Alterskohorte ^a	Ort und Zeitraum der Rekrutierung	Dauer der Screeningphase / Beobachtungsdauer (seit Randomisierung)	Relevante Endpunkte
AgeX Pilot	Cluster- RCT, multi- zentrisch	71–73 Jahre: 20 703	Vereinigtes Königreich, 2009– 2010	1 Jahr / 1 Jahr	Biopsien mit benignem Befund, OPs mit benignem Befund
Malmö (MMST1)	RCT	42 283 / 70 Jahre: 587 ^b	Malmö, Schweden, 1976–1978	10 Jahre / 23 Jahre	Brustkrebsmortalität
Swedish Two County	Cluster- RCT, multi- zentrisch	40–74 Jahre: 133 065 ^{b, c} / 70–74 Jahre: 17 646 ^b	Dalarna (vormals Kopparberg) und Östergötland, Schweden, 1977– 1980	6–7 Jahre / k. A.	Gesamtmortalität Brustkrebsmortalität, Brustkrebsinzidenz, chirurgische Biopsien mit benignem Befund
<p>a. Gesamtpopulation der in der Studie eingeschlossenen Frauen (Altersspanne: n) / für die Fragestellung relevante Alterskohorte (Altersspanne: n)</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. abweichende Angaben zwischen den Publikationen</p> <p>k. A.: keine Angabe; MMST: Malmö Mammographic Screening Trial; N: Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Frauen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Tabelle 18: Fragestellung 2 – Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien

Studie	Intervention	Vergleich
AgeX Pilot	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mammografie: 1-malig nach Abschluss des nationalen Screenings ▪ Aufnahmetechnik: k. A.^a ▪ Anzahl der befundenden Personen: k. A.^a ▪ Zusätzliche klinische Untersuchung: k. A.^a ▪ Selbstuntersuchung: k. A.^a <p>Nationales Screeningprogramm ab 50 und bis 70 Jahren (3-jährig), auf eigenen Wunsch der Frauen auch über das 70. Lebensjahr hinaus</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Selbstuntersuchung: k. A.^a ▪ Einladung der Kontrollgruppe zum Screening nach Beendigung der Screeningphase: nein ▪ Frauen der Kontrollgruppe konnten auf eigenen Wunsch ein Mammografie-Screening anfordern
Malmö (MMST 1)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mammografie: alle 18–24 Monate ▪ Anzahl der Screeningrunden: 6 ▪ Aufnahmetechnik: 2-Ansicht-Mammografie für die 1. Aufnahme; in folgenden Screeningrunden 1 oder 2 Ansichten in Abhängigkeit von der Dichte des Brustgewebes ▪ Anzahl der befundenden Personen: 2 ▪ zusätzliche klinische Untersuchung: k. A. ▪ Selbstuntersuchung: k. A. <p>Einladung zum nationalen Screening für alle Frauen geboren zwischen 1923 und 1932 nach Studienende 1990; kein Screening für Frauen, die 71 Jahre und älter sind</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Selbstuntersuchung: k. A. ▪ Einladung der Kontrollgruppe zum Screening nach Beendigung der Screeningphase: ja <ul style="list-style-type: none"> ▫ MMST 1 und 2: Einladung zum nationalen Screening in der Kontrollgruppe für Frauen geboren ab 1923 nach Studienende 1990
Swedish Two County	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mammografie: alle 33 Monate (bezogen auf Frauen ab 50 Jahren) ▪ Anzahl der Screeningrunden: 2 ▪ Aufnahmetechnik: Niedrigdosis-Mammografie in einer Ansicht (mediolateral oblique) ▪ Anzahl der befundenden Personen: 1 Radiologin bzw. 1 Radiologe ▪ zusätzliche klinische Untersuchung: k. A. ▪ Selbstuntersuchung: k. A. <p>Ab 1986 schrittweise Einführung des nationalen Screenings für Frauen im Alter zwischen 40 und 74 Jahren</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kein Screening, Grundversorgung ▪ Selbstuntersuchung: k. A. ▪ Einladung der Kontrollgruppe zum Screening nach Beendigung der Screeningphase: ja <ul style="list-style-type: none"> ▫ 1 Screening nach Abschluss der Screeningphase der Interventionsgruppe
<p>a. alle Prozeduren wurden gemäß dem nationalen Screeningprogramm durchgeführt k. A.: keine Angaben; MMST: Malmö Mammographic Screening Trial</p>		

Tabelle 19: Fragestellung 2 – Ein- / Ausschlusskriterien für die zu rekrutierenden Frauen

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
AgeX Pilot	▪ Frauen im Alter von 71–73 Jahren aus den Regionen, die an der Studie teilnehmen	▪ k. A.
Malmö (MMST 1)	▪ 1977–1978 in Malmö lebende Frauen, im Alter von 45 bis 70 Jahren ^a	▪ k. A.
Swedish Two County	▪ Frauen aus den Provinzen Kopparberg (1998 Umbenennung in Dalarna) und Östergötland, die zum Zeitpunkt des Studienbeginns zwischen 40 und 74 Jahre alt waren	▪ k. A.

a. abweichende Angaben zwischen den Publikationen
k. A.: keine Angabe; MMST: Malmö Mammographic Screening Trial

Tabelle 20: Fragestellung 2 – Charakterisierung Teilnehmerfluss innerhalb der Studien

Studie Alter	N	N (%) Screening- adhärenz	N (%) Kontamination	N (%) Wiedereinbestellungs- rate der gescreenten Teilnehmerinnen	N (%) invasive Abklärungs- diagnostik der Teilnehmerinnen
AgeX Pilot	71–73 Jahre: 20 703	6395 (62)	697 (6,8)	192 (3,0)	112 (1,8)
Malmö (MMST 1) 45–70 Jahre	Screening- runde 1 I: 3954 V: 4030	Screeningrunde 1: I: k. A. (74)	k. A.	k. A. (4)	k. A.
Swedish Two County 70–74 Jahre	I: 10 339 V: 7307	Altersgruppe 70–74 Jahre: Screeningrunde 1: I: k. A. (78,7) V: k. A. (k. A.) Screeningrunde 2: I: k. A. (66,8) Screeningrunde 3 I: k. A. (k. A.)	Altersgruppe 40–74 Jahre: k. A. (13 %)	Altersgruppe 40–74 Jahre: Screeningrunde 1: I: k. A. (5,0) V: k. A. (4,6) Screeningrunde 2: I: k. A. (2,5)	Altersgruppe 40–74 Jahre: Screeningrunde 1: I: k. A. (1,2) ^a V: k. A. (0,9) ^a Screeningrunde 2: I: k. A. (0,4) ^a

a. Anzahl der durchgeführten chirurgischen Biopsien
I: Intervention; k. A.: keine Angabe; MMST: Malmö Mammographic Screening Trial; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Frauen; V: Vergleich

A3.2.3 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Die Einschätzung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials ist in der folgenden Tabelle 21 dargestellt.

Tabelle 21: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene ^a
			Personen	Behandelnde Personen			
Fragestellung 1							
AgeX Pilot	ja	unklar	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
CNBSS	ja	unklar	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Edinburgh	unklar	unklar	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Göteborg	unklar ^b	unklar	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
HIP	unklar	unklar	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Malmö	ja	unklar	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Stockholm	nein ^c	n. b. ^c	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Swedish Two County	unklar	unklar	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
UK Age	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Fragestellung 2							
AgeX Pilot	ja	unklar	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Malmö	ja	unklar	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Swedish Two County	unklar	unklar	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
<p>a. Sobald sich aus der Bewertung der Kriterien „Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz“ und / oder „Verdeckung der Gruppenzuteilung“ ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse ergibt, wird auf eine Bewertung der übrigen Kriterien verzichtet.</p> <p>b. 18 % der Frauen wurden anhand des Geburtstags quasirandomisiert, und es ist unklar, wie die je Geburtsjahrgang unterschiedlichen Randomisierungsverhältnisse erzeugt wurden</p> <p>c. Die Frauen wurden anhand ihres Geburtstags den Gruppen zugeteilt, und die Studie wurde daher als quasirandomisiert eingeschätzt.</p> <p>CNBSS: Canadian National Breast Screening Study; HIP: Health Insurance Plan of Greater New York; n. b.: nicht bewertet</p>							

A3.3 Fragestellung 1 – Altersgruppe 45 bis 49 Jahre

A3.3.1 Mortalität

A3.3.1.1 Gesamtmortalität

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

In der folgenden Tabelle 22 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Gesamtmortalität dargestellt.

Tabelle 22: Fragestellung 1 – endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Gesamtmortalität

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial ^a
CNBSS	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Göteborg	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Swedish Two County	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
UK Age	niedrig	unklar	ja	ja	ja	niedrig
a. Falls ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vorliegt, überträgt sich diese Bewertung direkt auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. In diesen Fällen wird auf die Bewertung endpunktspezifischer Kriterien verzichtet. CNBSS: Canadian National Breast Screening Study; ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet						

Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität der Studien mit verwertbaren Daten sind in Tabelle 23 dargestellt. Die metaanalytische Zusammenfassung dieser Ergebnisse ist in Abbildung 2 dargestellt. In den Abbildungen zeigen die Angaben in eckigen Klammern hinter dem Studiennamen jeweils den für die Auswertung ausgewählten Zeitpunkt an, sofern in einer Studie Daten zu mehreren Zeitpunkten vorlagen.

Tabelle 23: Fragestellung 1 – Ergebnisse: Gesamtmortalität (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention					Vergleich					Intervention vs. Vergleich			
	Alter Zeitpunkt ^a	N	Frauen mit Ereignissen		Personen- jahre	Ereignisse pro 10 000 Personen- jahre	N	Frauen mit Ereignissen		Personen- jahre	Ereignisse pro 10 000 Personen- jahre	IDR	95 %-KI	p-Wert
		n	% ^b				n	% ^b						
CNBSS														
40–49 Jahre														
8,5 Jahre (Max.) / ca. 3,5 Jahre														
	25 214	159	0,63	k. A.	k. A.	25 216	156	0,62	k. A.	k. A.	1,02 ^{c, d}	[0,82; 1,27] ^d	0,914 ^d	
13 Jahre (Max.) / 8 Jahre (Max.)														
	25 214	413	1,64	k. A.	k. A.	25 216	413	1,64	k. A.	k. A.	1,00 ^{c, d}	[0,87; 1,14] ^d	> 0,999 ^d	
Göteborg														
39–49 Jahre														
11 Jahre (Max.) / ca. 4 Jahre														
	11 792	409	3,47	138 402	29,55	14 321	506	3,53	168 025	30,11	0,98	[0,86; 1,12]	k. A.	
Swedish Two County														
40–49 Jahre														
7,9 Jahre (MW) / 0 Jahre														
	19 844 ^c	392 ^c	1,98	k. A.	k. A.	15 604 ^c	301 ^c	1,93	k. A.	k. A.	1,02 ^d	[0,88; 1,19] ^d	0,777 ^d	
UK Age														
39–41 Jahre														
10,7 Jahre (MW) / ca. 3 Jahre														
	53 884	960	1,78	578 390	16,60	106 956	1975	1,85	1 149 380	17,18	0,97	[0,89; 1,04]	k. A.	
17,7 Jahre (Median) / ca. 10 Jahre														
	53 883	2127	3,95	940 969	22,60	106 953	4320	4,04	1 868 717	23,12	0,98	[0,93; 1,03]	k. A.	
22,8 Jahre (Median) / ca. 15 Jahre														
	53 883	3507	6,51	1 201 010	29,20	106 953	6932	6,48	2 385 006	29,06	1,01	[0,96; 1,05]	0,66	

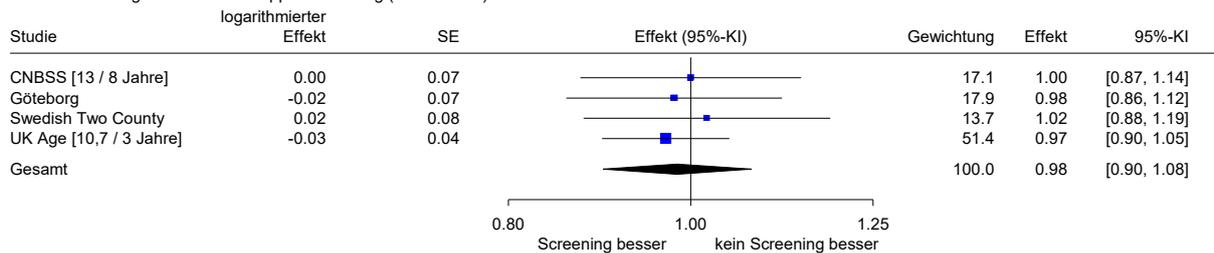
Tabelle 23: Fragestellung 1 – Ergebnisse: Gesamtmortalität (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention				Vergleich				Intervention vs. Vergleich			
	Alter Zeitpunkt ^a	N	Frauen mit Ereignissen n	Personen- jahre % ^b	Ereignisse pro 10 000 Personen- jahre	N	Frauen mit Ereignissen n	Personen- jahre % ^b	Ereignisse pro 10 000 Personen- jahre	IDR	95 %-KI	p-Wert
<p>a. Beobachtungszeit seit Randomisierung / seit Ende der Screeningphase b. Die Prozentangaben in dieser Tabelle wurden selbst berechnet. c. RR d. eigene Berechnung von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [109]) e. eigene Berechnung</p> <p>CNBSS: Canadian National Breast Screening Study; IDR: Inzidenzdichtequotient; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Frauen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Frauen; Max.: Maximum; MW: Mittelwert; RR: relatives Risiko; vs.: versus</p>												

Screening vs. kein Screening

Gesamtmortalität

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (Varianzkorr.)



Heterogenität: $Q=0.41$, $df=3$, $p=0.939$, $I^2=0\%$

Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-0.58$, $p=0.602$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0$

Abbildung 2: Fragestellung 1 – Gesamtmortalität

Sensitivitätsanalysen

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Als potenzielle Effektmodifikatoren wurden das Screeningintervall ($\leq 1,5$ Jahre versus $> 1,5$ Jahre) und die Screeningphasendauer (≤ 5 Jahre versus > 5 Jahre) untersucht. Es zeigte sich keine Effektmodifikation (Ergebnisse nicht dargestellt).

A3.3.1.2 Brustkrebspezifische Mortalität

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur brustkrebspezifischen Mortalität

In der folgenden Tabelle 24 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur brustkrebspezifischen Mortalität dargestellt.

Tabelle 24: Fragestellung 1 – endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: brustkrebspezifische Mortalität

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt-erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial ^a
CNBSS	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Edinburgh	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Göteborg	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
HIP	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Malmö	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Stockholm	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Swedish Two County	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
UK Age	niedrig	unklar	ja	ja	ja	niedrig
<p>a. Falls ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vorliegt, überträgt sich diese Bewertung direkt auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. In diesen Fällen wird auf die Bewertung endpunktspezifischer Kriterien verzichtet.</p> <p>CNBSS: Canadian National Breast Screening Study; HIP: Health Insurance Plan of Greater New York; ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet</p>						

Ergebnisse zur brustkrebspezifischen Mortalität

Die Ergebnisse zur brustkrebspezifischen Mortalität der Studien mit verwertbaren Daten sind in Tabelle 25 dargestellt. Die metaanalytische Zusammenfassung dieser Ergebnisse nach ca. 5 Jahren, 10 Jahren, 15 Jahren und 20 Jahren ist in Abbildung 3 bis Abbildung 6 dargestellt.

Tabelle 25: Fragestellung 1 – Ergebnisse: brustkrebspezifische Mortalität (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention					Vergleich					Intervention vs. Vergleich		
	Alter	N	Frauen mit Ereignissen	Personen-jahre	Ereignisse pro 10 000 Personen-jahre	N	Frauen mit Ereignissen	Personen-jahre	Ereignisse pro 10 000 Personen-jahre	IDR	95 %-KI	p-Wert	
Zeitpunkt ^a		n	% ^b				n	% ^b					
Auswertungsart													
CNBSS													
40–49 Jahre													
8,5 Jahre (MW) / ca. 3,5 Jahre													
<i>Follow-up-Modell</i>	25 214	38	0,15	k. A.	1,47	25 216	28	0,11	k. A.	1,04	1,36 ^c	[0,84; 2,21]	k. A.
16 Jahre (Max.) / 11 Jahre (Max.)													
<i>Evaluationsmodell o. A., Brustkrebsfälle bis Jahr 7</i>	25 214	86	0,34	282 606	3,04	25 216	82	0,33	282 575	2,90	1,05	[0,78; 1,42]	k. A.
<i>Evaluationsmodell o. A., Brustkrebsfälle bis Jahr 9</i>	25 214	99	0,39	282 606	3,50	25 216	97	0,38	282 575	3,43	1,02	[0,77; 1,35]	k. A.
<i>Follow-up-Modell</i>	25 214	105	0,42	282 606	3,72	25 216	108	0,43	282 575	3,82	0,97	[0,74; 1,27]	k. A.
13 Jahre (Max.) / 8 Jahre (Max.)													
<i>Follow-up-Modell</i>	25 214	84	0,33	k. A.	k. A.	25 216	75	0,30	k. A.	k. A.	1,12	[0,82; 1,53]	k. A.
Edinburgh													
45–49 Jahre (Kohorte 1)													
7 Jahre / 0 Jahre													
<i>n. a., da Screeningphase gerade abgeschlossen</i>	5913	13	0,22	40 851	3,18	5810	13	0,22	40 009	3,25	0,98 ^d	[0,45; 2,11] ^d	0,958 ^d
14 Jahre / 7 Jahre													
<i>Follow-up-Modell</i>	5777	27	0,47	78 761	3,43	5594	33	0,59	75 726	4,36	0,78 ^c	[0,46; 1,32]	k. A.
45–49 Jahre (Kohorten 1, 2 und 3)													
10–14 Jahre / 3–7 Jahre													
<i>Follow-up-Modell</i>	11 479 ^f	47	0,41	139 868 ^f	3,35	10 267 ^f	53	0,52	126 413 ^f	4,19	0,83 ^g	[0,54; 1,27]	k. A.

Tabelle 25: Fragestellung 1 – Ergebnisse: brustkrebspezifische Mortalität (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention					Vergleich					Intervention vs. Vergleich			
	Alter	N	Frauen mit Ereignissen		Personen- jahre	Ereignisse pro 10 000 Personen- jahre	N	Frauen mit Ereignissen		Personen- jahre	Ereignisse pro 10 000 Personen- jahre	IDR	95 %-KI	p-Wert
Zeitpunkt ^a		n	% ^b				n	% ^b						
Auswertungsart														
Göteborg														
39–49 Jahre														
11 Jahre (Max.) / ca. 4 Jahre														
<i>Evaluationsmodell^h</i>	11 792	18	0,15	138 402	1,30 ^f	14 321	40	0,28	168 025	2,38 ^f	0,55	[0,31; 0,96]	k. A.	
13 Jahre (Max.) / ca. 6 Jahre														
<i>Evaluationsmodell</i>	11 792	25	0,21	k. A.	k. A.	14 321	46	0,32	k. A.	k. A.	0,65 ^c	[0,40; 1,05]	k. A.	
<i>Follow-up-Modell^h</i>	11 792	34	0,29	k. A.	k. A.	14 321	59	0,41	k. A.	k. A.	0,69 ^c	[0,45; 1,05]	k. A.	
24 Jahre (Median) / 17 Jahre														
<i>Evaluationsmodell</i>	11 792	33	0,28	k. A.	k. A.	14 321	68	0,47	k. A.	k. A.	0,60 ^c	[0,43; 0,85]	0,003	
45–49 Jahre														
13 Jahre (Max.) / ca. 6 Jahre														
<i>Evaluationsmodell</i>	5157	10	0,19	k. A.	k. A.	5995	22	0,37	k. A.	k. A.	0,51 ^c	[0,24; 1,08]	k. A.	
<i>Follow-up-Modell^h</i>	5157	17	0,33	k. A.	k. A.	5995	29	0,48	k. A.	k. A.	0,67 ^c	[0,37; 1,23]	k. A.	
HIP														
40–49 Jahreⁱ														
5 Jahre / 1,5 Jahre														
<i>Evaluationsmodell o. A.</i>	13 740 ^f	19	0,14	k. A.	k. A.	13 740	20	0,15	k. A.	k. A.	0,95 ^j	[0,51; 1,78] ^j	0,922 ^j	
9 Jahre / 5,5 Jahre														
<i>Evaluationsmodell o. A., Brustkrebsfälle bis Jahr 5</i>	13 740 ^f	39	0,28	k. A.	k. A.	13 740	48	0,35	k. A.	k. A.	0,81 ^j	[0,53; 1,24] ^j	0,496 ^j	
14 Jahre / 10,5 Jahre														
<i>Evaluationsmodell o. A., Brustkrebsfälle bis Jahr 5</i>	13 740 ^f	46	0,33	k. A.	k. A.	13 740	61	0,44	k. A.	k. A.	0,75 ^j	[0,51; 1,10] ^j	0,152 ^j	

Tabelle 25: Fragestellung 1 – Ergebnisse: brustkrebspezifische Mortalität (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention					Vergleich					Intervention vs. Vergleich			
	Alter	N	Frauen mit Ereignissen		Personen- jahre	Ereignisse pro 10 000 Personen- jahre	N	Frauen mit Ereignissen		Personen- jahre	Ereignisse pro 10 000 Personen- jahre	IDR	95 %-KI	p-Wert
Zeitpunkt ^a		n	% ^b				n	% ^b						
Auswertungsart														
18 Jahre / 14,5 Jahre														
<i>Evaluationsmodell o. A., Brustkrebsfälle bis Jahr 5</i>	13 740 ^f	50	0,36	k. A.	k. A.	13 740	66	0,48	k. A.	k. A.	0,76 ^j	[0,53; 1,09] ^j	0,148 ⁱ	
45–49 Jahreⁱ 5 Jahre / 1,5 Jahre														
<i>Evaluationsmodell o. A.</i>	7240	10	0,14	k. A.	k. A.	7240	9	0,12	k. A.	k. A.	1,11 ^j	[0,45; 2,73] ^j	0,883 ^j	
14 Jahre / 10,5 Jahre														
<i>Evaluationsmodell o. A., Brustkrebsfälle bis Jahr 5</i>	7240	28	0,39	k. A.	k. A.	7240	35	0,48	k. A.	k. A.	0,80 ^j	[0,49; 1,31] ^j	0,526 ^j	
Malmö														
44–49 Jahre (Kollektiv: MMST 1 und MMST 2) 10–15,5 Jahre (MW) / ca. 1–6,5 Jahre														
<i>Evaluationsmodell</i>	13 528	57	0,42 ^k	165 596	3,44	12 242	78	0,64 ^k	144 036	5,42 ^f	0,64	[0,45; 0,89]	0,009	
Stockholm														
40–49 Jahre														
7,4 Jahre (MW) / ca. 3 Jahre														
<i>Evaluationsmodell</i>	14 375	16	0,11	99 155	1,61 ^f	7103	8	0,11	54 446	1,47 ^f	1,10 ^d	[0,47; 2,57] ^d	0,829 ^d	
11,4 Jahre (MW) / ca. 7 Jahre														
<i>Evaluationsmodell</i>	14 842	24	0,16	173 866	1,38 ^f	7103	12	0,17	87 826	1,37 ^f	1,01 ^d	[0,51; 2,02] ^d	0,977 ^d	
Swedish Two County														
40–49 Jahre														
7,9 Jahre (MW) / 0 Jahre														
<i>Evaluationsmodell</i>	19 844	28	0,14	k. A.	k. A.	15 604	24	0,15	k. A.	k. A.	0,92 ^l	[0,52; 1,60] ^l	0,8 ^l	

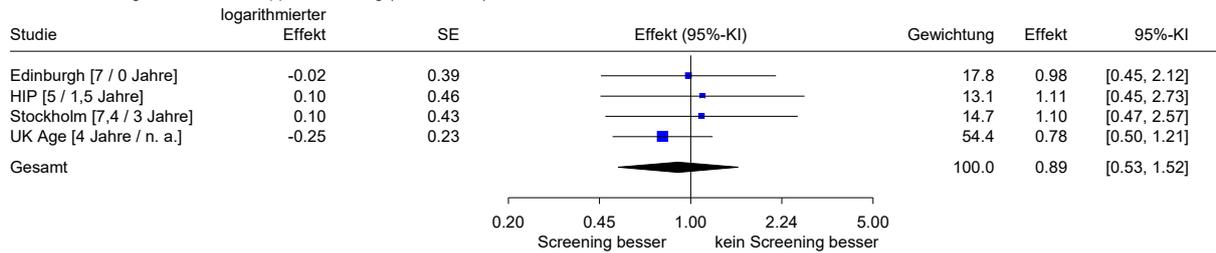
Tabelle 25: Fragestellung 1 – Ergebnisse: brustkrebspezifische Mortalität (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention					Vergleich					Intervention vs. Vergleich		
	Alter	N	Frauen mit Ereignissen		Personen- jahre	N	Frauen mit Ereignissen		Personen- jahre	Ereignisse pro 10 000 Personen- jahre	IDR	95 %-KI	p-Wert
Zeitpunkt ^a		n	% ^b			n	% ^b						
Auswertungsart					Ereignisse pro 10 000 Personen- jahre								
10,8 Jahre (MW) / ca. 4 Jahre													
<i>Evaluationsmodell</i>	19 844	42 ^f	0,21	225 801 ^f	1,86 ^f	15 604	32 ^f	0,21	177 231 ^f	1,81 ^f	1,03 ^d	[0,65; 1,63] ^d	0,899 ^d
13 Jahre (MW) / ca. 6 Jahre													
<i>Evaluationsmodell</i>	19 844	45	0,23	k. A.	k. A.	15 604	39	0,25	k. A.	k. A.	0,87 ^m	[0,54; 1,41]	k. A.
20 Jahre / ca. 13 Jahre													
<i>Evaluationsmodell</i>	19 844	57	0,29	k. A.	k. A.	15 604	48	0,31	k. A.	k. A.	0,93 ^j	[0,64; 1,37] ^j	0,743 ^j
UK Age													
39–41 Jahre													
4 Jahre / n. a.													
<i>n. a., da Screeningphase noch nicht abgeschlossen</i>	53 883	27	0,05	267 852	1,01 ^f	106 953	69	0,06	532 066	1,30 ^f	0,78	[0,50; 1,21]	k. A.
9 Jahre / 0 Jahre													
<i>n. a., da Screeningphase gerade abgeschlossen</i>	53 883	83	0,15	532 729	1,56 ^f	106 953	221	0,21	1 058 236	2,09 ^f	0,75	[0,58; 0,96]	k. A.
10,7 Jahre (MW) / ca. 3 Jahre													
<i>Evaluationsmodell</i>	53 884	105	0,19	578 390	1,82 ^f	106 956	251	0,23	1 149 380	2,18 ^f	0,83	[0,66; 1,04]	k. A.
14 Jahre / ca. 6 Jahre													
<i>Follow-up-Modell</i>	53 883	182	0,34	793 852	2,29 ^f	106 953	406	0,38	1 576 346	2,58 ^f	0,89	[0,75; 1,06]	k. A.
17,7 Jahre (Median) / ca. 10 Jahre													
<i>Follow-up-Modell</i>	53 883	242	0,45	940 969	2,57 ^f	106 953	515	0,48	1 876 717	2,74 ^f	0,93	[0,80; 1,09]	k. A.
22,8 Jahre (Median) / ca. 15 Jahre													
<i>Evaluationsmodell</i>	53 883	216	0,40	1 201 010	1,80 ^f	106 953	498	0,47	2 385 006	2,09 ^f	0,86	[0,73; 1,01]	0,068
<i>Follow-up-Modell</i>	53 883	338	0,63	1 201 010	2,81	106 953	743	0,69	2 385 006	3,12 ^f	0,90	[0,79; 1,03]	k. A.

Tabelle 25: Fragestellung 1 – Ergebnisse: brustkrebspezifische Mortalität (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention				Vergleich				Intervention vs. Vergleich			
	Alter	N	Frauen mit Ereignissen	Personen- jahre	Ereignisse pro 10 000 Personen- jahre	N	Frauen mit Ereignissen	Personen- jahre	Ereignisse pro 10 000 Personen- jahre	IDR	95 %-KI	p-Wert
Zeitpunkt ^a		n	% ^b			n	% ^b					
Auswertungsart												
<p>a. Beobachtungszeit seit Randomisierung / seit Ende der Screeningphase</p> <p>b. Die Prozentangaben in dieser Tabelle wurden selbst berechnet.</p> <p>c. relatives Risiko</p> <p>d. eigene Berechnung von IDR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (asymptotisch)</p> <p>e. Ergebnis ohne weitere Adjustierung bezüglich des sozioökonomischen Status. Ergebnisse unter Berücksichtigung des sozioökonomischen Status sind sehr ähnlich (Modell 1: IDR 0,73, 95 %-KI [0,43; 1,24], Modell 2: IDR 0,70, 95 %-KI [0,41; 1,20]).</p> <p>f. eigene Berechnung</p> <p>g. Ergebnis ohne weitere Adjustierung bezüglich des sozioökonomischen Status. Ergebnisse unter Berücksichtigung des sozioökonomischen Status sind sehr ähnlich (Modell 1: IDR 0,78, 95 %-KI [0,50; 1,21], Modell 2: 0,75, 95 %-KI [0,48; 1,18])</p> <p>h. Klassifikation der Todesursache gemäß schwedischem nationalem Krebsregister</p> <p>i. Die Werte für N sind ausschließlich in Habbema 1986 [91], Tabelle 1, angegeben und wurden für diese Ergebnistabelle herangezogen. Entsprechend der Angaben der Autorinnen und Autoren sollen die Werte für die Kontroll- und die Interventionsgruppe vergleichbar sein.</p> <p>j. eigene Berechnung von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [109])</p> <p>k. Angaben aus Publikation</p> <p>l. adjustiert für Region und Alter</p> <p>m. RR, adjustiert für Region</p> <p>CNBSS: Canadian National Breast Screening Study; HIP: Health Insurance Plan of Greater New York; IDR: Inzidenzdichtequotient; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Max.: Maximum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Frauen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Frauen; n. a.: nicht anwendbar; o. A.: ohne Abschlusscreening; RR: relatives Risiko; vs.: versus</p>												

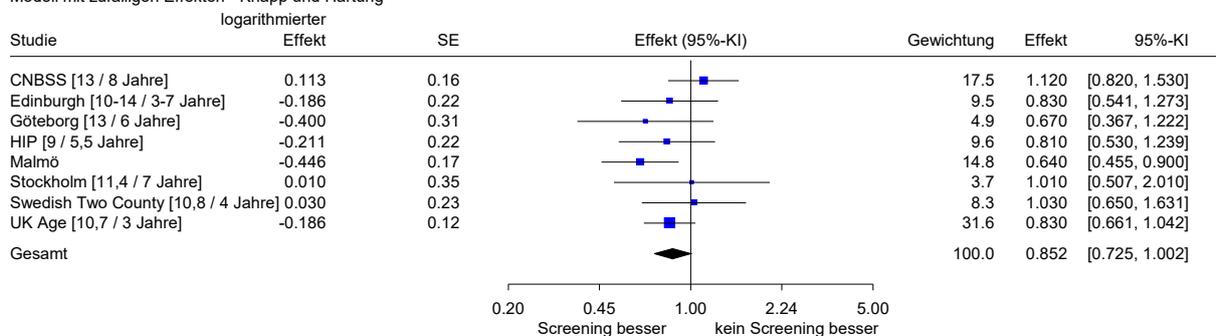
Screening vs. kein Screening
 Brustkrebspezifische Mortalität - 5 Jahre nach Randomisierung
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (Varianzkorr.)



Heterogenität: $Q=0.87$, $df=3$, $p=0.833$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-0.67$, $p=0.552$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0$

Abbildung 3: Fragestellung 1 – brustkrebspezifische Mortalität, 5 Jahre nach Randomisierung

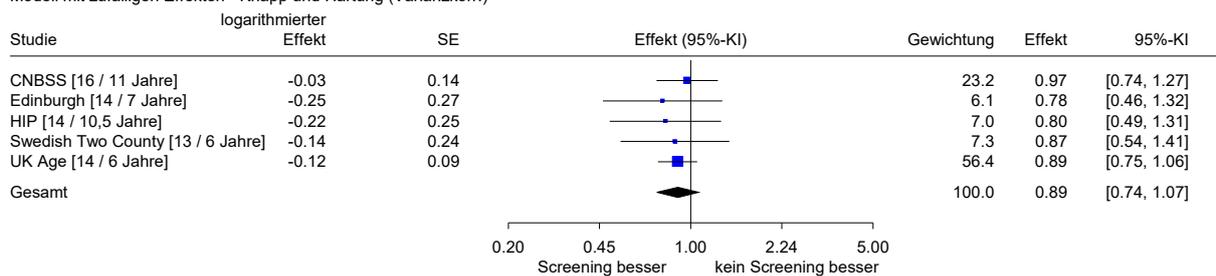
Screening vs. kein Screening
 Brustkrebspezifische Mortalität - 10 Jahre nach Randomisierung
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität: $Q=7.28$, $df=7$, $p=0.400$, $I^2=3.9\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-2.34$, $p=0.052$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0.036$

Abbildung 4: Fragestellung 1 – brustkrebspezifische Mortalität, 10 Jahre nach Randomisierung

Screening vs. kein Screening
 Brustkrebspezifische Mortalität - 15 Jahre nach Randomisierung
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (Varianzkorr.)



Heterogenität: $Q=0.82$, $df=4$, $p=0.936$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-1.72$, $p=0.161$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0$

Abbildung 5: Fragestellung 1 – brustkrebspezifische Mortalität, 15 Jahre nach Randomisierung

Screening vs. kein Screening

Brustkrebspezifische Mortalität - 20 Jahre nach Randomisierung

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

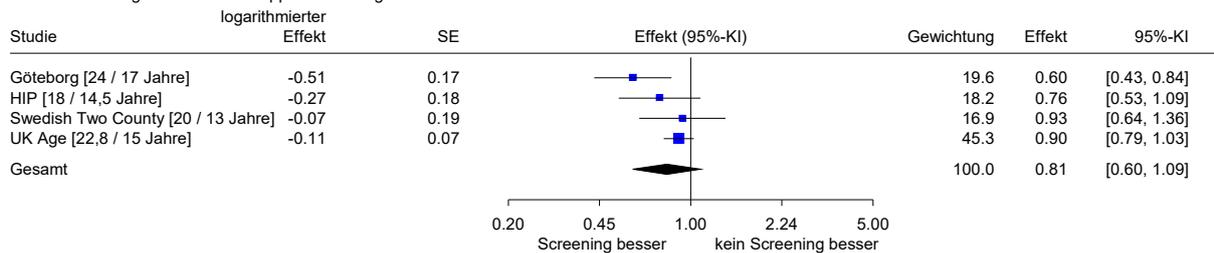
Heterogenität: $Q=5.31$, $df=3$, $p=0.150$, $I^2=43.5\%$ Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-2.23$, $p=0.112$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0.123$

Abbildung 6: Fragestellung 1 – brustkrebspezifische Mortalität, 20 Jahre nach Randomisierung

Sensitivitätsanalysen

Abbildung 7 zeigt die Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der 9-Jahres-Daten der Studie UK Age zum Zeitpunkt ca. 10 Jahre nach Randomisierung.

Abbildung 8 zeigt die Sensitivitätsanalyse ohne Daten der Edinburgh-Studie zum Zeitpunkt ca. 10 Jahre.

Abbildung 9 zeigt die Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der Daten der 10-Jahres-Altersgruppe (statt der 5-Jahres-Altersgruppe) der Göteborg-Studie zum Zeitpunkt ca. 10 Jahre.

Entsprechende Sensitivitätsanalysen zu den übrigen Zeitpunkten zeigten – in Übereinstimmung mit den Hauptanalysen – keinen statistisch signifikanten Effekt (nicht dargestellt).

Screening vs. kein Screening

Brustkrebspezifische Mortalität - 10 Jahre nach Randomisierung - Sensitivitätsanalyse mit 9-Jahresdaten der UK Age

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

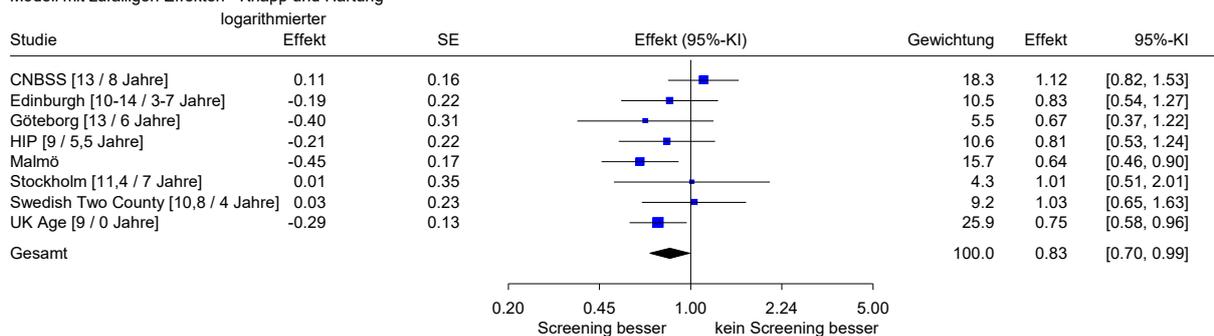
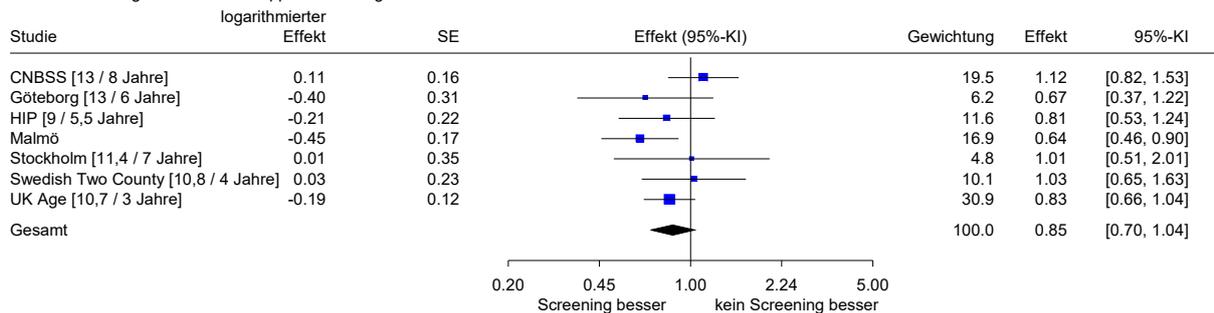
Heterogenität: $Q=8.06$, $df=7$, $p=0.327$, $I^2=13.2\%$ Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-2.50$, $p=0.041$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0.067$

Abbildung 7: Fragestellung 1 – brustkrebspezifische Mortalität, 10 Jahre nach Randomisierung, Sensitivitätsanalyse mit 9-Jahres-Daten der UK Age

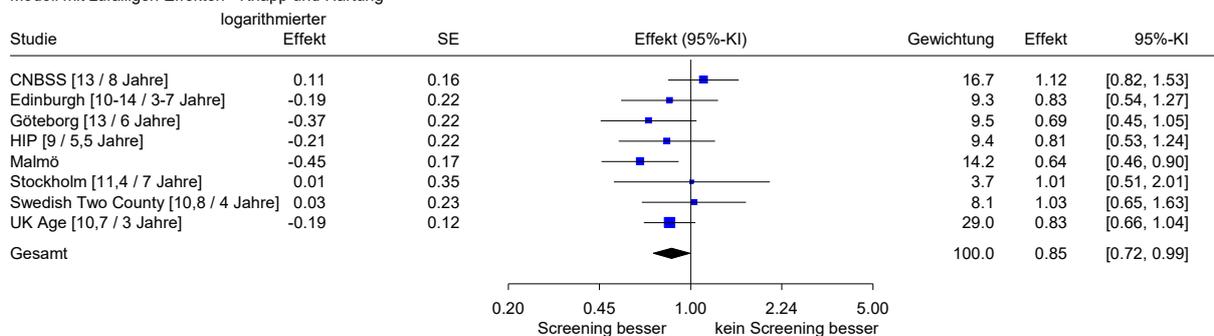
Screening vs. kein Screening - Sensitivitätsanalyse ohne Edinburgh
 Brustkrebspezifische Mortalität - 10 Jahre nach Randomisierung
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität: $Q=7.27$, $df=6$, $p=0.297$, $I^2=17.4\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-1.98$, $p=0.095$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0.082$

Abbildung 8: Fragestellung 1 – brustkrebspezifische Mortalität, 10 Jahre nach Randomisierung, Sensitivitätsanalyse ohne Daten der Edinburgh-Studie

Screening vs. kein Screening
 Brustkrebspezifische Mortalität - 10 Jahre nach Randomisierung - Sensitivitätsanalyse 1
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität: $Q=7.60$, $df=7$, $p=0.369$, $I^2=7.9\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-2.46$, $p=0.044$, $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0.052$

Abbildung 9: Fragestellung 1 – brustkrebspezifische Mortalität, 10 Jahre nach Randomisierung, Sensitivitätsanalyse mit Daten der 10-Jahres-Altersgruppe der Göteborg-Studie

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Als potenzielle Effektmodifikatoren wurden das Screeningintervall ($\leq 1,5$ versus $> 1,5$ Jahre) und die Screeningphasendauer (≤ 5 versus > 5 Jahre) untersucht. Es zeigte sich keine Effektmodifikation (Ergebnisse nicht dargestellt).

A3.3.2 Mastektomien

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Mastektomien

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

Tabelle 26: Fragestellung 1 – endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Mastektomien

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial ^a
CNBSS	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
a. Falls ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vorliegt, überträgt sich diese Bewertung direkt auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. In diesen Fällen wurde auf die Bewertung endpunktspezifischer Kriterien verzichtet. CNBSS: Canadian National Breast Screening Study; ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet						

Ergebnisse zu Mastektomien

Die Ergebnisse zu Mastektomien in den Studien mit verwertbaren Daten sind in Tabelle 27 dargestellt.

Tabelle 27: Fragestellung 1 – Ergebnisse: Brustkrebs-Operationen einschließlich Mastektomien

Studie Alter	Zeitpunkt	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich ^a		
		N	Frauen mit Ereignissen		N	Frauen mit Ereignissen		OR	95 %-KI	p-Wert
			n	% ^b		n	% ^b			
CNBSS										
40–49 Jahre										
OPs gesamt ^c	1. Screeningrunde	25 214	98	0,39	25 216	62	0,25	1,58	[1,15; 2,18]	0,004
brusterhaltende OP	1. Screeningrunde	25 214	38	0,15	25 216	26	0,10	1,46	[0,89;2,41]	0,141
Mastektomie	1. Screeningrunde	25 214	60 ^d	0,24	25 216	36 ^e	0,14	1,67	[1,10;2,52]	0,014
OPs gesamt ^c	7 Jahre	25 214	415	1,65	25 216	313	1,24	1,33	[1,15; 1,54]	< 0,001
brusterhaltende OP	7 Jahre	25 214	232	0,92	25 216	156	0,62	1,49	[1,22;1,83]	< 0,001
Mastektomie	7 Jahre	25 214	183 ^f	0,73	25 216	157 ^g	0,62	1,17	[0,94;1,45]	0,158
<p>a. eigene Berechnung von OR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [109])</p> <p>b. Die Prozentangaben wurden selbst berechnet.</p> <p>c. brusterhaltende OPs und Mastektomien zusammen</p> <p>d. Anteil Mastektomien an allen Operationen: $60/98 = 61,2 \%$</p> <p>e. Anteil Mastektomien an allen Operationen: $36/62 = 58,1 \%$</p> <p>f. Anteil Mastektomien an allen Operationen: $183/415 = 44,1 \%$</p> <p>g. Anteil Mastektomien an allen Operationen: $157/313 = 50,2 \%$</p> <p>CNBSS: Canadian National Breast Screening Study; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Frauen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Frauen; OP: Operation; OR: Odds Ratio; vs.: versus</p>										

Sensitivitätsanalysen

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Es wurden keine Analysen von Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren durchgeführt.

A3.3.3 Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden

In der folgenden Tabelle 28 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu Konsequenzen aus falsch-positiven Befunden dargestellt.

Tabelle 28: Fragestellung 1 – endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial ^a
AgeX Pilot	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
CNBSS	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Göteborg	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
HIP	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Stockholm	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Swedish Two County	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
UK Age	niedrig	unklar	unklar	ja	ja	hoch
a. Falls ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vorliegt, überträgt sich diese Bewertung direkt auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. In diesen Fällen wird auf die Bewertung endpunktspezifischer Kriterien verzichtet. CNBSS: Canadian National Breast Screening Study; HIP: Health Insurance Plan of Greater New York; ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet						

Ergebnisse zu Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden

Die Ergebnisse zu Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden aus den Studien mit verwertbaren Daten sind in Tabelle 29 und Tabelle 30 dargestellt.

Tabelle 29: Fragestellung 1 – Ergebnisse: Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden: Biopsien mit benignem Befund (mehrsseitige Tabelle)

Studie Alter	Zeitpunkt	N	Frauen mit Ereignissen	
			n	%
AgeX Pilot				
47–49 Jahre				
Biopsien mit benignem Befund	12 Monate	12 816	296 ^a	2,31 ^a
CNBSS				
40–49 Jahre				
Biopsien mit benignem Befund	Jahr 1	25 214	847	3,4
Biopsien mit benignem Befund	Jahr 2	22 424	392 ^a	1,8
Biopsien mit benignem Befund	Jahr 3	22 066	289 ^a	1,3
Biopsien mit benignem Befund	Jahr 4	21 839	262 ^a	1,2
Biopsien mit benignem Befund	Jahr 5	14 146	187 ^a	1,3
HIP				
40–49 Jahre				
Biopsien mit benignem Befund	k. A.	k. A.	k. A.	k. A. ^b
Malmö				
45–49 Jahre (Kollektiv: MMST 1)				
Biopsien mit benignem Befund	1. Screeningrunde	3795	12	0,32 ^a
44–49 Jahre (Kollektiv: MMST 1 und MMST 2)				
Biopsien mit benignem Befund	10–15,5 Jahre / 1–6,5 Jahre	13 528	93 ^a	0,69 ^a
Stockholm				
45–49 Jahre				
Biopsien mit benignem Befund	1. Screeningrunde	6875	66	0,96
Biopsien mit benignem Befund	2. Screeningrunde	6875	44	0,64
UK Age				
39–41 Jahre				
Biopsien mit benignem Befund	1. Einladung	35 846 ^c	56 ^d	0,16 ^a
Biopsien mit benignem Befund	1. Screeningrunde bei vorherigen Nichtteilnehmerinnen	7679 ^c	31 ^d	0,40 ^a
Biopsien mit benignem Befund	2. Screeningrunde	39 912 ^c	29 ^d	0,07 ^a

Tabelle 29: Fragestellung 1 – Ergebnisse: Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden: Biopsien mit benignem Befund (mehrsseitige Tabelle)

Studie Alter	Zeitpunkt	N	Frauen mit Ereignissen	
			n	%
Biopsien mit benignem Befund	3. Screeningrunde	37 128 ^c	35 ^d	0,09 ^a
Biopsien mit benignem Befund	4. Screeningrunde	34 082 ^c	38 ^d	0,11 ^a
Biopsien mit benignem Befund	5. Screeningrunde	29 818 ^c	24 ^d	0,08 ^a

a. eigene Berechnung
b. Anteil benigner Biopsien an allen durchgeführten Biopsien: 90 % (eigene Berechnung)
c. Anzahl durchgeführter Screeninguntersuchungen
d. Anzahl Biopsien; es ist davon auszugehen, dass dies annähernd der Anzahl der Frauen mit Biopsie entspricht
CNBSS; Canadian National Breast Screening Study; HIP; Health Insurance Plan of Greater New York; k. A.: keine Angabe; MMST: Malmö Mammographic Screening Trial; n: Anzahl Frauen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Frauen in der Interventionsgruppe

Tabelle 30: Fragestellung 1 – Ergebnisse: Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden: Operationen mit benignem Befund

Studie Alter	Zeitpunkt	N	Frauen mit Ereignissen	
			n ^a	% ^a
AgeX Pilot				
OP mit benignem Befund	12 Monate	12 816	19 ^b	0,15
Göteborg 39–49 Jahre				
OP mit benignem Befund	1. Screeningrunde	11 720 ^c	32 ^d	0,27
OP mit benignem Befund	2. Screeningrunde	11 679 ^c	15 ^e	0,13
OP mit benignem Befund	3. Screeningrunde	11 624 ^c	12 ^f	0,10
OP mit benignem Befund	4. Screeningrunde	11 571 ^c	4 ^g	0,03
OP mit benignem Befund	5. Screeningrunde	11 519 ^c	9 ^h	0,08

a. Die Prozentangaben und die Anzahl der Frauen mit Ereignis in dieser Tabelle wurden selbst berechnet.
b. von insgesamt 84 Operationen; Anteil mit benignem Befund an allen Operationen: 23 %
c. Anzahl durchgeführter Screeninguntersuchungen
d. von insgesamt 49 Operationen; Anteil mit benignem Befund an allen Operationen: 65 %
e. von insgesamt 25 Operationen; Anteil mit benignem Befund an allen Operationen: 60 %
f. von insgesamt 27 Operationen; Anteil mit benignem Befund an allen Operationen: 44 %
g. von insgesamt 25 Operationen; Anteil mit benignem Befund an allen Operationen: 16 %
h. von insgesamt 29 Operationen; Anteil mit benignem Befund an allen Operationen: 31 %
k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Frauen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Frauen in der Interventionsgruppe

Um den Schaden des Screenings in Bezug auf die Konsequenzen aus falsch-positiven Befunden gut beurteilen zu können, wären kumulative Raten je gescreenter Frau über mehrere Screeningrunden aussagekräftiger. Da jedoch nicht berichtet wird, bei wie vielen Frauen ggf. mehrfach Biopsien bzw. Operationen mit benignem Befund auftraten, kann keine kumulative Rate über die gesamte Screeningdauer berechnet werden. Jedoch kann diese unter bestimmten Annahmen näherungsweise bestimmt werden. Unter der Annahme, dass die Ereignisse in den einzelnen Screeningrunden unabhängig voneinander sind, ergibt sich beispielhaft für die Ergebnisse zu Biopsien mit benignem Befund der UK Age-Studie, dass ungefähr 51 von 10 000 Frauen (0,51 %) innerhalb von 5 Screeningrunden und 5 Jahren mindestens einmal eine invasive Abklärungsdiagnostik bei anschließendem gutartigem Befund erhalten.

Sensitivitätsanalysen

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Es wurden keine Analysen von Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren durchgeführt.

A3.3.4 Unerwünschte Ereignisse

Zu diesem Endpunkt lagen keine Daten vor.

A3.3.5 Überdiagnosen

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Überdiagnosen

In der folgenden Tabelle 31 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu Überdiagnosen dargestellt.

Tabelle 31: Fragestellung 1 – endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Überdiagnosen

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt-erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial ^a
CNBSS	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Göteborg	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
HIP	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Malmö	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Swedish Two County	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
UK Age	niedrig	unklar	ja	ja	ja	niedrig
<p>a. Falls ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vorliegt, überträgt sich diese Bewertung direkt auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. In diesen Fällen wird auf die Bewertung endpunktspezifischer Kriterien verzichtet.</p> <p>CNBSS: Canadian National Breast Screening Study; HIP: Health Insurance Plan of Greater New York; ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet</p>						

Ergebnisse zu Überdiagnosen

Die Ergebnisse zu Überdiagnosen in den Studien mit verwertbaren Daten sind in Tabelle 32 dargestellt.

Tabelle 32: Fragestellung 1 – Ergebnisse: Überdiagnosen (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention				Vergleich				Überdiagnoserisiko		
	Alter bei Einschluss Zeitpunkt	N _s	Frauen mit Ereignissen ^a		N _c	Frauen mit Ereignissen ^a		Bezogen auf zum Screening eingeladene Frauen (S ₂ – C ₂) / N _s ^b	Bezogen auf Frauen mit Brustkrebs- diagnose während der Screeningphase (S ₂ – C ₂) / S ₁ ^b		
			nach der Screeningphase			zum Ende der Beobachtungszeit				zum Ende der Beobachtungszeit	
			alle Brustkrebs- diagnosen S ₁ (%)	– davon invasive Karzinome n (%)		alle Brustkrebs- -diagnosen S ₂ (%)	– davon invasive Karzinome n (%)			alle Brustkrebs- diagnosen C ₂ (%)	– davon invasive Karzinome n (%)
								% 95 %-KI	% 95 %-KI		
CNBSS											
40–49 Jahre											
S ₁ : 5 Jahre nach Studienbeginn, entspricht etwa dem Ende der Screeningphase; S ₂ /C ₂ : 5 Jahre nach Ende der Screeningphase											
	25 214	326 (1,29)	284 (87)	590 (2,33)	544 (92)	25 216	487 (1,93)	476 (98)	0,41 [0,16; 0,66]	31,61 [12,10; 51,19]	
Göteborg											
39–49 Jahre											
S ₁ /S ₂ /C ₂ : nach 1. Screening der Kontrollen, entspricht etwa 7 Jahren nach Studienbeginn											
	11 792	149 ^c (1,26)	125 ^d (84)	149 ^c (1,26)	125 ^d (84)	14 321	196 ^c (1,37)	183 ^d (93)	– ^c	– ^c	
45–49 Jahre											
S ₁ /S ₂ /C ₂ : nach 1. Screening der Kontrollen, entspricht etwa 7 Jahren nach Studienbeginn											
	5157	67 ^c (1,30)	57 (85)	67 ^c (1,30)	57 (85)	5995	84 (1,40)	78 (93)	– ^c	– ^c	
HIP											
40–49 Jahre^f											
S ₁ : 3 Jahre nach Studienbeginn, entspricht etwa dem Ende der Screeningphase; S ₂ /C ₂ : etwa 3 Jahre nach Ende der Screeningphase											
	13 740 ^c	62 (0,45)	k. A.	149 ^c (1,08)	k. A.	13 740 ^c	144 ^c (1,05)	k. A.	0,04 [0; 0,28]	8,06 [0; 62,25]	
45–49 Jahre^f											
S ₁ : 3 Jahre nach Studienbeginn, entspricht etwa dem Ende der Screeningphase, S ₂ /C ₂ : etwa 3 Jahre nach Ende der Screeningphase											
	7240	38 (0,52)	k. A.	82 (1,13)	k. A.	7240	81 (1,12)	k. A.	0,01 [0; 0,36]	2,63 [0; 68,86]	

Tabelle 32: Fragestellung 1 – Ergebnisse: Überdiagnosen (mehreseitige Tabelle)

Studie Alter bei Einschluss Zeitpunkt	Intervention				N _C	Vergleich		Überdiagnoserisiko		
	N _S	Frauen mit Ereignissen ^a				Frauen mit Ereignissen ^a		Bezogen auf zum Screening eingeladene Frauen (S ₂ – C ₂) / N _S ^b	Bezogen auf Frauen mit Brustkrebs- diagnose während der Screeningphase (S ₂ – C ₂) / S ₁ ^b	
		nach der Screeningphase		zum Ende der Beobachtungszeit		zum Ende der Beobachtungszeit				
		alle Brustkrebs- diagnosen S ₁ (%)	– davon invasive Karzinome n (%)	alle Brustkrebs- -diagnosen S ₂ (%)		– davon invasive Karzinome n (%)	alle Brustkrebs- diagnosen C ₂ (%)			– davon invasive Karzinome n (%)
Malmö										
45–54 Jahre										
S ₁ : vor Screening der Kontrollen, maximal 14 Jahren nach Studienbeginn; S ₂ /C ₂ : maximal 11 Jahre nach dem Screening der Kontrollen										
	7981 ^c	303 (3,80)	k. A.	540 (6,77)	481 (89)	8082 ^c	507 (6,27)	454 (90)	– ^c	– ^c
Swedish Two County										
40–49 Jahre										
S ₁ : vor dem Screening der Kontrollen, etwa 7 Jahre nach Studienbeginn; S ₂ /C ₂ : nach dem Screening der Kontrollen, etwa 7–8 Jahre nach Studienbeginn										
	19 844	238 (1,20)	k. A.	256 (1,29)	228 (89) ^g	15 604	162 (1,04)	152 (94) ^g	– ^c	– ^c

Tabelle 32: Fragestellung 1 – Ergebnisse: Überdiagnosen (mehreseitige Tabelle)

Studie Alter bei Einschluss Zeitpunkt	Intervention				Vergleich				Überdiagnoserisiko			
	N _s	Frauen mit Ereignissen ^a				N _c	Frauen mit Ereignissen ^a				Bezogen auf zum Screening eingeladene Frauen (S ₂ – C ₂) / N _s ^b %95 %-KI	Bezogen auf Frauen mit Brustkrebs- diagnose während der Screeningphase (S ₂ – C ₂) / S ₁ ^b %95 %-KI
		nach der Screeningphase		zum Ende der Beobachtungszeit			zum Ende der Beobachtungszeit		zum Ende der Beobachtungszeit			
		alle Brustkrebs- diagnosen S ₁ (%)	– davon invasive Karzinome n (%)	alle Brustkrebs- -diagnosen S ₂ (%)	– davon invasive Karzinome n (%)		alle Brustkrebs- diagnosen C ₂ (%)	– davon invasive Karzinome n (%)	alle Brustkrebs- diagnosen C ₂ (%)	– davon invasive Karzinome n (%)		
UK Age 39–41 Jahre	S₁: vor 1. Routinescreening, etwa 8 Jahre nach Studienbeginn; S₂/C₂: zum 1. Routinescreening, etwa 10,7 Jahre nach Studienbeginn (MW)											
	53 883	953 (1,77)	835 (88)	1132 (2,10)	970 (86)	106 953	2278 (2,13)	2021 (89)	– ^c	– ^c		
	S₁: vor 1. Routinescreening, etwa 8 Jahre nach Studienbeginn; S₂/C₂: 17,7 Jahre nach Studienbeginn (Median)											
	53 883	953 (1,77)	835 (88)	1906 (3,54)	1654 (87)	106 953	3855 (3,60)	3382 (88)	– ^c	– ^c		
	S₁: vor 1. Routinescreening, etwa 8 Jahre nach Studienbeginn; S₂/C₂: 22,8 Jahre nach Studienbeginn (Median)											
	53 883	953 (1,77)	835 (88)	2617 (4,86)	2288 (87)	106 953	5260 (4,92)	4640 (88)	– ^c	– ^c		
a. Die Prozentangaben in dieser Tabelle wurden selbst berechnet.												
b. Bei ungleichen Anzahlen von Frauen in Interventions- und Vergleichsgruppe wurde C ₂ mit dem Faktor N _s /N _c multipliziert, um die Vergleichbarkeit von S ₂ und C ₂ zu gewährleisten.												
c. eigene Berechnung												
d. eigene Berechnung aus den Angaben zu den Nodalstadien negativ, positiv und unbekannt												
e. Aufgrund des nach Abschluss der Screeningphase stattfindenden Screenings im Kontrollarm ließ sich der Anteil an Überdiagnosen nicht genau berechnen, da auch im Kontrollarm Überdiagnosen auftreten können.												
f. Die Werte für N sind ausschließlich in Habbema 1986 [91], Tabelle 1, angegeben und wurden für diese Ergebnistabelle herangezogen. Entsprechend der Angaben der Autorinnen und Autoren sollen die Werte für die Kontroll- und die Interventionsgruppe vergleichbar sein.												
g. eigene Berechnung aus der Anzahl der DCIS-Fälle												
C ₂ : Anzahl der Frauen mit Brustkrebsdiagnose in der Vergleichsgruppe zum Ende der Beobachtungszeit; CNBSS; Canadian National Breast Screening Study; DCIS: duktales Carcinoma in situ; HIP: Health Insurance Plan of Greater New York; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Frauen mit Ereignis; N _c : Anzahl der Frauen in der Vergleichsgruppe; N _s : Anzahl der Frauen in der Interventionsgruppe; S ₁ : Anzahl der Frauen mit Brustkrebsdiagnose in der Screeninggruppe nach der Screeningphase; S ₂ : Anzahl der Frauen mit Brustkrebsdiagnose in der Screeninggruppe zum Ende der Beobachtungszeit												

Sensitivitätsanalysen

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Es wurden keine Analysen von Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren durchgeführt.

A3.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zu diesem Endpunkt lagen keine Daten vor.

A3.4 Fragestellung 2 – Altersgruppe ab 70 Jahren

A3.4.1 Mortalität

A3.4.1.1 Gesamtmortalität

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

In der folgenden Tabelle 33 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur Gesamtmortalität dargestellt.

Tabelle 33: Fragestellung 2 – endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Gesamtmortalität

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial ^a
Swedish Two County	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
a. Falls ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vorliegt, überträgt sich diese Bewertung direkt auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. In diesen Fällen wurde auf die Bewertung endpunktspezifischer Kriterien verzichtet. ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet						

Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität in der Studie mit verwertbaren Daten sind in Tabelle 34 dargestellt.

Tabelle 34: Fragestellung 2 – Ergebnisse: Gesamtmortalität

Studie	Intervention				Vergleich				Intervention vs. Vergleich					
	Alter Zeitpunkt ^a	N	Frauen mit Ereignissen	Personen- jahre	Ereignisse pro 10 000 Personen- jahre	N	Frauen mit Ereignissen	Personen- jahre	Ereignisse pro 10 000 Personen- jahre	RR	95 %-KI	p-Wert		
		n	% ^b			n	% ^b							
Swedish Two County														
70–74 Jahre														
7,9 Jahre (MW) / 0 Jahre														
		10 339	2869	27,75	k. A.	k. A.	7307	2073	28,37	k. A.	k. A.	0,98 ^c	[0,93; 1,03] ^c	0,384 ^c
a. Beobachtungszeit seit Randomisierung / seit Ende der Interventionsphase														
b. Die Prozentangaben in dieser Tabelle wurden selbst berechnet.														
c. eigene Berechnung von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [109])														
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl Frauen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Frauen; RR: relatives Risiko														

Sensitivitätsanalysen

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Es wurden keine Analysen von Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren durchgeführt.

A3.4.1.2 Brustkrebspezifische Mortalität

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur brustkrebspezifischen Mortalität

In der folgenden Tabelle 35 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zur brustkrebspezifischen Mortalität dargestellt.

Tabelle 35: Fragestellung 2 – endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: brustkrebspezifische Mortalität

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial ^a
Malmö	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Swedish Two County	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch

a. Falls ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vorliegt, überträgt sich diese Bewertung direkt auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. In diesen Fällen wurde auf die Bewertung endpunktspezifischer Kriterien verzichtet.
 ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet

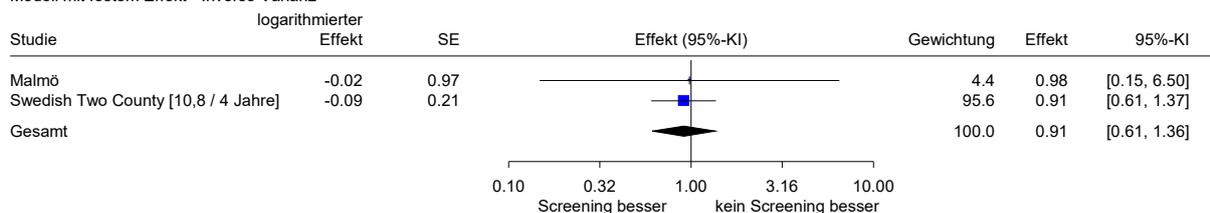
Ergebnisse zur brustkrebspezifischen Mortalität

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität der Studien mit verwertbaren Daten sind in Tabelle 36 dargestellt. Die metaanalytische Zusammenfassung dieser Ergebnisse ist in Abbildung 10 dargestellt.

Tabelle 36: Fragestellung 2 – Ergebnisse: brustkrebspezifische Mortalität

Studie	Intervention					Vergleich					Intervention vs. Vergleich		
	Alter Zeitpunkt ^a Auswertungsart	N	Frauen mit Ereignissen n	Personen- jahre % ^b	Ereignisse pro 10 000 Personen- jahre	N	Frauen mit Ereignissen n	Personen- jahre % ^b	Ereignisse pro 10 000 Personen- jahre	IDR	95 %-KI	p-Wert	
Malmö													
> 69 Jahre (Kollektiv MMST 1)													
13,6 Jahre / ca. 5 Jahre^c													
<i>Evaluationsmodell</i> <i>o. A.</i>	296	3	1,01	4000	k. A.	291	3	1,03	4000	k. A.	0,98	[0,15; 6,60]	k. A.
Swedish Two County													
70–74 Jahre													
7,9 Jahre (MW) / 0 Jahre													
<i>Evaluationsmodell</i>	10 339	35	0,34	k. A.	k. A.	7307	31	0,42	k. A.	k. A.	0,77 ^d	[0,47; 1,27] ^d	0,3 ^d
10,8 Jahre (MW) / ca. 4 Jahre													
<i>Evaluationsmodell</i>	10 339	52 ^e	0,50	96 783 ^e	5,37 ^e	7307	40 ^e	0,68	68 086 ^e	5,87 ^e	0,91	[0,61; 1,38]	0,671
20 Jahre / ca. 13 Jahre													
<i>Evaluationsmodell</i>	10 339	61	0,59	k. A.	k. A.	7307	57	0,78	k. A.	k. A.	0,76 ^f	[0,53; 1,08] ^f	0,113 ^f
<p>a. Beobachtungszeit seit Randomisierung / seit Ende der Screeningphase</p> <p>b. Die Prozentangaben in dieser Tabelle wurden selbst berechnet.</p> <p>c. Die mittlere Dauer der Screeningphase von 8,8 Jahren bezieht sich auf das Gesamtkollektiv. Die genaue Dauer für die Altersgruppe > 69 Jahre ist unbekannt. Bekannt ist nur, dass diesen Frauen bis zu 6 Screenings im Abstand 18–24 Monate angeboten wurden. Hieraus lässt sich aber keine sichere mittlere Interventionsdauer für diese Altersgruppe ableiten.</p> <p>d. adjustiert für Region und Alter</p> <p>e. eigene Berechnung</p> <p>f. eigene Berechnung von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [109])</p> <p>IDR: Inzidenzdichtequotient; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MMST: Malmö Mammographic Screening Trial; MW: Mittelwert; n: Anzahl Frauen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Frauen; o. A.: ohne Abschlusscreening; RR: relatives Risiko</p>													

Screening vs. kein Screening
 Brustkrebspezifische Mortalität - 10 Jahre nach Randomisierung
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.01$, $df=1$, $p=0.940$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-0.45$, $p=0.655$

Abbildung 10: Fragestellung 2 – brustkrebspezifische Mortalität, 10 Jahre nach Randomisierung

Sensitivitätsanalysen

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Es wurden keine Analysen von Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren durchgeführt.

A3.4.2 Mastektomien

Zu diesem Endpunkt lagen keine verwertbaren Daten vor.

A3.4.3 Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden

In der folgenden Tabelle 37 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu Konsequenzen aus falsch-positiven Befunden dargestellt.

Tabelle 37: Fragestellung 2 – endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial ^a
AgeX Pilot	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch

a. Falls ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vorliegt, überträgt sich diese Bewertung direkt auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. In diesen Fällen wurde auf die Bewertung endpunktspezifischer Kriterien verzichtet.

ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet

Ergebnisse zu Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden

Die Ergebnisse zu Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden aus der Studie mit verwertbaren Daten sind in Tabelle 38 und Tabelle 39 dargestellt.

Tabelle 38: Fragestellung 2 – Ergebnisse: Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden: Biopsien mit benignem Befund

Studie Alter	Zeitpunkt	N	Frauen mit Ereignissen	
			n	%
AgeX Pilot 71–73 Jahre				
Nadelbiopsie	12 Monate	6395	42 ^a	0,66 ^a
a. eigene Berechnung n: Anzahl Frauen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Frauen in der Interventionsgruppe				

Tabelle 39: Fragestellung 2 – Ergebnisse: Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden: Operationen mit benignem Befund

Studie Alter	Zeitpunkt	N	Frauen mit Ereignissen	
			n	%
AgeX Pilot				
OP mit benignem Befund	12 Monate	6395	2 ^{a,b}	0,03 ^a
a. eigene Berechnung b. von insgesamt 72 Operationen; Anteil mit benignem Befund an allen Operationen: 3 % n: Anzahl Frauen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Frauen in der Interventionsgruppe				

Sensitivitätsanalysen

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Es wurden keine Analysen von Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren durchgeführt.

A3.4.4 Unerwünschte Ereignisse

Zu diesem Endpunkt lagen keine Daten vor.

A3.4.5 Überdiagnosen

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Überdiagnosen

In der folgenden Tabelle 40 wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu Überdiagnosen dargestellt.

Tabelle 40: Fragestellung 2 – endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Überdiagnosen)

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial ^a
Swedish Two County	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
a. Falls ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vorliegt, überträgt sich diese Bewertung direkt auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. In diesen Fällen wurde auf die Bewertung endpunktspezifischer Kriterien verzichtet. ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet						

Ergebnisse zu Überdiagnosen

Die Ergebnisse zu Überdiagnosen aus der Studie mit verwertbaren Daten sind in Tabelle 41 dargestellt.

Tabelle 41: Fragestellung 2 – Ergebnisse: Überdiagnosen

Studie Alter bei Einschluss Zeitpunkt	Intervention				N _C	Vergleich		Überdiagnoserisiko			
	N _S	Frauen mit Ereignissen ^a				N _C	Frauen mit Ereignissen ^a		Bezogen auf zum Screening eingeladene Frauen (S ₂ - C ₂) / N _S ^b	Bezogen auf Frauen mit Brustkrebsdiagnose während der Interventionsphase (S ₂ - C ₂) / S ₁ ^b	
		nach der Screeningphase		zum Ende der Beobachtungszeit			zum Ende der Beobachtungszeit				
		alle Brustkrebsdiagnosen S ₁ (%) ^b	- davon invasive Karzinome n (%)	alle Brustkrebsdiagnosen S ₂ (%) ^b			- davon invasive Karzinome n (%)	alle Brustkrebsdiagnosen C ₂ (%) ^b			- davon invasive Karzinome n (%)
Swedish Two County 70–74 Jahre	S₁: vor dem Screening der Kontrollen, etwa 7 Jahre nach Studienbeginn; S₂/C₂: nach dem Screening der Kontrollen, etwa 7–8 Jahre nach Studienbeginn										
	10 339	255 (2,47)	k. A.	259 (2,51)	k. A.	7307	148 (2,03)	k. A.	- ^c	- ^c	
<p>a. Die Prozentangaben in dieser Tabelle wurden selbst berechnet.</p> <p>b. Bei ungleichen Anzahlen von Frauen in Interventions- und Vergleichsgruppe wurde C₂ mit dem Faktor N_S/N_C multipliziert, um die Vergleichbarkeit von S₂ und C₂ zu gewährleisten.</p> <p>c. Aufgrund des nach Abschluss der Interventionsphase stattfindenden Screenings im Kontrollarm ließ sich der Anteil an Überdiagnosen nicht genau berechnen, da auch im Kontrollarm Überdiagnosen auftreten können.</p> <p>C₂: Anzahl der Frauen mit Brustkrebsdiagnose in der Vergleichsgruppe zum Ende der Beobachtungszeit; DCIS: duktales Carcinoma in situ; n: Anzahl der Frauen mit Ereignis; N_C: Anzahl der Frauen in der Vergleichsgruppe; N_S: Anzahl der Frauen in der Interventionsgruppe; S₁: Anzahl der Frauen mit Brustkrebsdiagnose in der Screeninggruppe nach der Screeningphase; S₂: Anzahl der Frauen mit Brustkrebsdiagnose in der Screeninggruppe zum Ende der Beobachtungszeit</p>											

Sensitivitätsanalysen

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Es wurden keine Analysen von Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren durchgeführt.

A3.4.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zu diesem Endpunkt lagen keine Daten vor.

A4 Bericht der externen Expertengruppe zur Modellierung

Überprüfung der Altersgrenzen im Mammographie-Screening-Programm (S21-01) – Modellierungsstudie

09. Mai.2022

Autoren: Gaby Sroczynski, Lára R. Hallsson, Nikolai Mühlberger, Felicitas Kühne, Beate Jahn, Uwe Siebert

Institution: UMIT – Private Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik und Technologie

Projekttitle: „Überprüfung der Altersgrenzen im Mammographie-Screening-Programm“ (S21-01) – Modellierungsstudie

Erstellt für das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Danksagung

Wir bedanken uns bei Frau Dr. med. Silke Siebert für die interne Begutachtung und Qualitätsprüfung des Berichts.

Inhalt

1. Zusammenfassung	10
2. Hintergrund.....	13
3. Fragestellungen	13
4. Methoden	14
4.1. Studiendesign	14
4.1.1. Entscheidungsanalytisches Modell	14
4.1.2. Zielpopulation	18
4.1.3. Evaluierte Strategien.....	18
4.1.4. Perspektive.....	18
4.1.5. Analytischer Zeithorizont und Zykluslänge	18
4.1.6. Zielparameter (Endpunkte).....	19
4.2. Daten für die entscheidungsanalytische Modellierung	19
4.2.1. Datenerhebung	20
4.2.2. Daten zur Krankheitsentwicklung.....	20
4.2.3. Klinische Daten.....	23
4.2.4. Lebensqualitätsdaten.....	26
4.2.5. Kalibrierung.....	29
4.2.6. Validierung	31
4.3. Analysen	33
4.3.1. Basisfallanalyse	33
4.3.2. Sensitivitätsanalysen.....	35
4.3.3. Software	36
5. Ergebnisse.....	36
5.1. Kalibrierung	36
5.2. Validierung	38
5.3. Basisfallanalysen.....	40
5.3.1. Restlebenserwartung und Lebensqualitätsadjustierte Restlebenserwartung	40
5.3.2. Nutzen und Schaden	44

5.3.3. Schaden-Nutzen-Verhältnisse.....	47
5.4. Sensitivitätsanalysen	55
5.4.1. Lebensqualität.....	55
5.4.1. Testgüte	59
6. Diskussion	73
7. Schlussfolgerungen.....	77
8. Literaturverzeichnis	79
9. Appendix.....	83
9.1. Externe Validierung: zusätzliche Ergebnisse	83
9.2. Sensitivitätsanalysen: zusätzliche Ergebnisse	84

Abbildungen

Abbildung 1 Natürlicher Krankheitsverlauf von Brustkrebs im Markov Zustand-Übergangs-Modell.	16
Abbildung 2 Kalibrierungsergebnis: Altersspezifische jährliche Inzidenzrate von symptomatisch entdecktem DCIS pro 100.000 Frauen.....	36
Abbildung 3 Kalibrierungsergebnis: Altersspezifische jährliche Inzidenzrate von symptomatisch entdecktem Brustkrebs pro 100.000 Frauen.....	37
Abbildung 4 Kalibrierungsergebnis: UICC-Stadienverteilung entdeckter Brustkrebsfälle.	38
Abbildung 5 Ergebnisse der externen Validierung: UICC-Stadienverteilung entdeckter Brustkrebsfälle.	40
Abbildung 6 Ergebnisse der Basisfallanalyse: Gewonnene Lebensjahre und lebensqualitätsadjustierte Lebensjahre verschiedener Mammographie-Screeningstrategien im Vergleich zu keinem Screening.	43
Abbildung 7 Ergebnisse der Basisfallanalyse: Gesamtanzahl an zusätzlichen Mammographien versus gewonnene Lebensjahre.	48
Abbildung 8 Ergebnisse der Basisfallanalyse: Gesamtanzahl an zusätzlichen positiven Mammographien versus gewonnene Lebensjahre.	49
Abbildung 9 Ergebnisse der Basisfallanalyse: Gesamtanzahl an zusätzlichen falsch-positiven Screeningbefunden versus gewonnene Lebensjahre.....	50
Abbildung 10 Ergebnisse der Basisfallanalyse: Gesamtanzahl an zusätzlichen Mammographien versus verhinderte Krebstodesfälle.....	52
Abbildung 11 Ergebnisse der Basisfallanalyse: Gesamtanzahl an zusätzlichen positiven Mammographien versus verhinderte Krebstodesfälle.....	53
Abbildung 12 Ergebnisse der Basisfallanalyse: Gesamtanzahl an zusätzlichen falsch-positiven Mammographien versus verhinderte Krebstodesfälle.....	54
Abbildung 13 Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zur Testgüte: Gesamtanzahl an zusätzlichen positiven Mammographien versus gewonnene Lebensjahre bei einer um relative 20% erhöhte falsch-negativen Rate der Mammographie.	62

Abbildung 14 Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zur Testgüte: Gesamtanzahl an zusätzlichen positiven Mammographien versus gewonnene Lebensjahre bei einer um relative 20% reduzierte falsch-negativen Rate der Mammographie.	63
Abbildung 15 Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zur Testgüte: Gesamtanzahl an zusätzlichen positiven Mammographien versus gewonnene Lebensjahre bei einer um relative 20% erhöhte falsch-positiven Rate der Mammographie.	64
Abbildung 16 Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zur Testgüte: Gesamtanzahl an zusätzlichen positiven Mammographien versus gewonnene Lebensjahre bei einer um relative 20% reduzierte falsch-positiven Rate der Mammographie.....	65
Abbildung 17 Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse Szenario 1: Gesamtanzahl an zusätzlichen positiven Mammographien versus gewonnene Lebensjahre bei einer um absolute 5% erhöhter Sensitivität und gleichzeitig um absolute 5% reduzierter Spezifität der Mammographie.	69
Abbildung 18 Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse Szenario 2: Gesamtanzahl an zusätzlichen positiven Mammographien versus gewonnene Lebensjahre bei einer um absolute 5% reduzierte Sensitivität und gleichzeitig um absolute 5% erhöhte Spezifität der Mammographie.	70
Abbildung 19 Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse Szenario 1: Gesamtanzahl an zusätzlichen falsch-positiven Mammographien versus gewonnene Lebensjahre bei einer um absolute 5% erhöhter Sensitivität und gleichzeitig um absolute 5% reduzierter Spezifität der Mammographie.	71
Abbildung 20 Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse Szenario 2: Gesamtanzahl an zusätzlichen falsch-positiven Mammographien versus gewonnene Lebensjahre bei einer um absolute 5% reduzierte Sensitivität und gleichzeitig um absolute 5% erhöhte Spezifität der Mammographie.	72

Tabellen

Tabelle 1 Modellparameter des natürlichen Krankheitsverlaufs.	22
Tabelle 2 Relative Überlebenswahrscheinlichkeit für Patientinnen mit entdecktem Brustkrebs. ...	23
Tabelle 3 Altersspezifischer Anteil (in %) der Brustdichte-Kategorien in der weiblichen Bevölkerung in Deutschland (24-26).	24
Tabelle 4 Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität) der Mammographie in Abhängigkeit von Brustdichte-Kategorie, Alter und Screeningintervall (27).	25
Tabelle 5 Relatives Risiko für Brustkrebs in Abhängigkeit von Alter und Brustdichte-Kategorie (24).	26
Tabelle 6 Nutzwerte für die gesundheitsbezogene Lebensqualität.	27
Tabelle 7 Zielparameter der Modellkalibrierung.	31
Tabelle 8 Validierungsparameter der externen Modellvalidierung.	32
Tabelle 9 Ergebnisse der externen Validierung unter Annahme einer Teilnahme am Screening von 50%.	39
Tabelle 10 Basisfallanalyse: Restlebenserwartung und für die lebensqualitätsadjustierte Restlebenserwartung pro 100 Frauen.	42
Tabelle 11 Ergebnisse der Basisfallanalyse: Ereignishäufigkeiten verschiedener Nutzen- und Schaden-Parameter	46
Tabelle 12 Sensitivitätsanalyse: Auswirkung der Lebensqualität bei Alter, Screening, positivem Screeningbefund und Behandlung von entdeckten DCIS- und Brustkrebsfällen auf den Nutzen (pro 100 Frauen).	57
Tabelle 13 Sensitivitätsanalyse: Auswirkung der gleichzeitigen Erhöhung bzw. Reduktion der Lebensqualität um relative 5 % auf den Nutzen gemessen in lebensqualitätsadjustierte Lebenserwartung (pro 100 Frauen).	58
Tabelle 14 Sensitivitätsanalyse: Auswirkung der Variation der falsch-negativen Rate der Mammographie auf selektierte Nutzen- und Schadenparameter (pro 100 Frauen).	60

Tabelle 15 Sensitivitätsanalyse: Auswirkung der Variation der falsch-positiven Rate der Mammographie auf Nutzen- und Schadenparameter (pro 100 Frauen).	61
Tabelle 16 Sensitivitätsanalyse: Auswirkung der gleichzeitigen Erhöhung (bzw. Reduktion) der Sensitivität und Reduktion (bzw. Erhöhung) der Spezifität der Mammographie auf die Restlebenserwartung und lebensqualitätsadjustierte Restlebenserwartung (pro 100 Frauen).	67
Tabelle 17 Sensitivitätsanalyse: Auswirkung der gleichzeitigen Erhöhung (bzw. Reduktion) der Sensitivität und Reduktion (bzw. Erhöhung) der Spezifität der Mammographie auf die positiven und falsch-positiven Befunde (pro 100 Frauen).	68

Appendix Tabellen

Tabelle A. 1 Appendix: Zusätzliche Ergebnisse der externen Validierung.....	83
Tabelle A. 2 Appendix: Sensitivitätsanalyse zur Variation der Lebensqualitätsdaten für alle Alterskategorien pro 100 Frauen.....	85
Tabelle A. 3 Appendix: Sensitivitätsanalyse zur Variation der Lebensqualitätsdekremente aufgrund von Screening pro 100 Frauen.	86
Tabelle A. 4 Appendix: Sensitivitätsanalyse zur Variation der Lebensqualitätsdekremente aufgrund von positiven Befunden pro 100 Frauen.....	87
Tabelle A. 5 Appendix: Sensitivitätsanalyse zur Variation der relativen Lebensqualitätsdekremente aufgrund von entdeckter und behandelter DCIS und Brustkrebs pro 100 Frauen.....	88
Tabelle A. 6 Appendix: Sensitivitätsanalyse Szenario 1: Lebenszeitrisiko für diagnostizierten Brustkrebs, DCIS und Tod durch diagnostizierten Brustkrebs bei einer gleichzeitigen Erhöhung der Sensitivität und Reduktion der Spezifität um absolut 5%.	89
Tabelle A. 7 Appendix: Sensitivitätsanalyse Szenario 2: Lebenszeitrisiko für diagnostizierten Brustkrebs, DCIS und Tod durch diagnostizierten Brustkrebs bei einer gleichzeitigen Reduktion der Sensitivität und Erhöhung der Spezifität um absolut 5%.	90
Tabelle A. 8 Appendix: Sensitivitätsanalyse: Verhinderte Brustkrebstodesfälle und positive Screeningbefunde bei einer Erhöhung oder Reduktion der falsch-negativen Rate (1-Sensitivität) um relativ 5% des Ausgangswertes in der Basisfallanalyse.....	91
Tabelle A. 9 Appendix: Sensitivitätsanalyse: Verhinderte Brustkrebstodesfälle und positive Screeningbefunde bei einer Erhöhung oder Reduktion der falsch-positiven Rate (1-Sensitivität) um relativ 5% des Ausgangswertes in der Basisfallanalyse.....	92

Appendix Abbildungen

Abbildung A. 1. Appendix: Zusätzliche Ergebnisse der externen Validierung: Stadienverteilung bei unterschiedlichen Teilnehmeraten.	84
---	----

1. Zusammenfassung

Hintergrund/Ziel

In Deutschland haben Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren einen Anspruch, alle zwei Jahre an dem Programm zur Früherkennung von Brustkrebs (Mammographie-Screening) teilzunehmen. Im März 2021 wurde die europäische Brustkrebsleitlinie der EU-Kommission aktualisiert, mit einer Empfehlung auch Frauen im Alter von 45 bis 49 sowie zwischen 70 und 74 Jahren in das Früherkennungsprogramm einzubeziehen. Ziel dieser Studie war die Entwicklung und der Einsatz eines entscheidungsanalytischen Modells zur evidenzbasierten Evaluation des Langzeitnutzens, -schadens sowie des Nutzen-Schaden-Verhältnisses eines Programms zur Früherkennung von Brustkrebs bei Frauen im Alter von 45 bis 49 sowie zwischen 70 und 74 Jahren oder darüber hinaus in Deutschland im Vergleich zu einem Vorgehen ohne Früherkennungsuntersuchung in der jeweiligen Altersgruppe.

Methoden

Ein entscheidungsanalytisches Markov-Zustands-Übergangsmodell, das die Entwicklung von Brustkrebs inklusive ductales Carcinoma in situ (DCIS) simuliert, wurde entwickelt und für den deutschen klinischen und epidemiologischen Kontext angepasst, kalibriert, validiert und angewandt, um verschiedene Screening-Strategien zu evaluieren, die sich durch das Alter zu Beginn und Ende des Mammographie-Screenings sowie durch das Screeningintervall unterscheiden. Es wurden epidemiologische und klinische Daten aus dem Kontext Deutschlands sowie Daten aus internationalen Studien zur Lebensqualität, Brustdichte und Testgüte (Sensitivität und Spezifität) der Mammographie verwendet. Die Endpunkte waren das Lebenszeitrisiko für entdeckte invasive Brustkrebskarzinome, entdeckte DCIS und an entdecktem invasivem Brustkrebskarzinom zu versterben, verbleibende Restlebenserwartung und lebensqualitätsadjustierte Restlebenserwartung, Anzahl von Mammographien, Anzahl positiver und falsch-positiver Mammographien, Lebenszeitrisiko für eine Überdiagnose (DCIS und Brustkrebs), sowie die Number-Needed-To-Screen (NNS) und das inkrementelle Schaden-Nutzen-Verhältnis (ISNV). Umfassende Einweg- und Mehrweg-Sensitivitätsanalysen, insbesondere für die Testgüte und für Lebensqualitätsdaten, wurden durchgeführt.

Ergebnisse

Im Vergleich zu einem Vorgehen ohne Screening im Alter unter 50 Jahren oder über 69 Jahren wird der höchste Gewinn an Restlebenserwartung mit einem Mammographie Screening im Alter von 45

bis 79 Jahren (jährlich für Frauen unter 50 Jahren und zweijährlich für Frauen ab 50 Jahren) erzielt. Diese Strategie führt zu 10 gewonnenen Lebensjahren pro 100 Frauen im Vergleich zum derzeit etablierten Screeningprogramm mit einem Screening im Alter von 50 bis 69 Jahren. Die höchste für die Lebensqualität adjustierte Restlebenserwartung (quality-adjusted life years, QALYs) erzielt ein zweijährliches Mammographie-Screening im Alter von 45 bis 74 Jahren. Diese Strategie führt zu 3,5 gewonnenen QALYs pro 100 Frauen im Vergleich zum etablierten Screeningprogramm.

Mit dem Absenken des Alters für den Beginn des Mammographie-Screenings kann ein größerer inkrementeller Nutzen hinsichtlich der gewonnenen Restlebenserwartung und der für die Lebensqualität adjustierten Restlebenserwartung erzielt werden als mit einem Heraufsetzen des Alters für das Ende des Mammographie-Screenings.

Wird die Gesamtanzahl an Screeningbefunden (Mammographien) als potenzielle Belastung (Burden) bzw. Schaden herangezogen, so ergibt sich für das etablierte Mammographie-Screening (Alter: 50-69 Jahre, Intervall: 2 Jahre) bei einer vollständigen und regelmäßigen Teilnahme aller screeningberechtigter Frauen ab 50 Jahren im Durchschnitt eine Anzahl von 903 Mammographien pro 100 Frauen. Wird die Altersgrenze für den Beginn des Mammographie-Screenings auf 45 Jahre (Alter: 45-69 Jahre, Intervall: 2 Jahre) herabgesetzt, ist die Anzahl an Mammographien 1.186 pro 100 Frauen. Bleibt die Altersgrenze für den Beginn erhalten und wird die Altersgrenze für das Ende des etablierten Mammographie-Screening angehoben auf 74 Jahre (Alter: 50-74 Jahre, Intervall: 2 Jahre), ist die Gesamtanzahl an Mammographien 1.135 pro 100 Frauen. Bleibt die Altersgrenze für den Beginn erhalten und wird die Altersgrenze für das Ende des etablierten Mammographie-Screening angehoben auf 79 Jahre (Alter: 50-79 Jahre, Intervall: 2 Jahre), ist die Gesamtanzahl an Mammographien 1.273 pro 100 Frauen. Unter den untersuchten Screeningstrategien nimmt also die Anzahl der Mammographien mit der Intensität und Länge des Mammographie-Screenings zu. Die höchste Anzahl an Mammographien erzielt ein jährliches Mammographie-Screening im Alter von 45 bis 49 Jahren gefolgt von einem zweijährlichen Mammographie-Screening im Alter von 50 bis 79 Jahren mit 1.741 Mammographien pro 100 Frauen.

Hieraus resultieren für die inkrementellen Schaden-Nutzen-Verhältnisse folgende Ergebnisse: Im Vergleich zum etablierten Mammographie-Screening müssen für das Herabsetzen der Altersgrenze für den Beginn des Mammographie-Screenings auf 45 Jahre (Screening im Alter 45 - 69 Jahren, zweijährlich) im Durchschnitt 47 zusätzliche Mammographien pro gewonnenes Lebensjahr akzeptiert werden. Im Vergleich zu diesem Screening müssen für ein zusätzliches Heraufsetzen der Altersgrenze für das Ende des Mammographie-Screening auf 74 Jahre (Screening im Alter 45 - 74 Jahren, zweijährlich) im Durchschnitt 96 weitere zusätzliche Mammographien pro weiteres gewonnenes Lebensjahr akzeptiert werden. Durch ein kürzeres Screeningintervall im Alter von 45 bis 49 Jahren und/oder eine Verlängerung des Screenings bis zu einem Alter von 79 Jahren kann bei deutlich zunehmender Anzahl an Mammographien und der weiteren Schadensendpunkte nur noch

ein vergleichsweise geringfügiger zusätzlicher Nutzen hinsichtlich der Restlebenserwartung erzielt werden. Die inkrementellen Schaden-Nutzen-Verhältnisse dieser Strategien sind daher deutlich höher.

Schlussfolgerungen

Basierend auf internationalen Daten und Daten aus dem Gesundheitssystem Deutschland konnte ein entscheidungsanalytisches Modell zur Abschätzung des Nutzens und des möglichen Schadens mit einem lebenslangen analytischen Zeithorizont entwickelt und anhand von Daten des deutschen Gesundheitssystems kalibriert und validiert werden.

Basierend auf den Ergebnissen der entscheidungsanalytischen Modellierung kann ein Mammographie-Screening im Alter von 45 bis 49 Jahren und im Alter von 70 bis 79 Jahren zusätzlich zum derzeitigen Mammographie-Screening von 50 bis 69 Jahre alle zwei Jahre weitere Todesfälle durch Brustkrebs verhindern und die Restlebenserwartung weiter vergrößern. Unter Berücksichtigung der Lebensqualität kann bei Beibehaltung des derzeitigen Screeningintervalls von zwei Jahren eine Ausweitung des Screening-Programms auf ein Alter von 45 bis 74 Jahre empfohlen werden. Dabei kommt dem früheren Screeningstart ab 45 Jahre ein größerer Nutzen zu als dem späteren Screeningende mit 74 Jahren. Bis zu welchem Alter und mit welchem Screeningintervall gescreent werden sollte, hängt entscheidend von der Akzeptanz der Frauen in Deutschland bezüglich des Nutzen- Schaden-Verhältnisses ab. Die individuellen Präferenzen und Risikoeinstellungen zum akzeptablen inkrementellen Nutzen-Schaden-Verhältnis der Frauen sind im Rahmen einer partizipativen Entscheidungsfindung zu berücksichtigen.

2. Hintergrund

Bisher haben in Deutschland Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren einen Anspruch, alle 2 Jahre an dem Programm zur Früherkennung von Brustkrebs (Mammographie-Screening) teilzunehmen (1). Im März 2021 wurde die europäische Brustkrebsleitlinie der EU-Kommission aktualisiert, mit einer Empfehlung auch Frauen im Alter von 45 bis 49 sowie zwischen 70 und 74 Jahren in das Früherkennungsprogramm einzubeziehen (1). Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die Beratungen über eine Anpassung der Altersgrenzen beim Mammographie-Screening eingeleitet und das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt, Studien zu dieser Fragestellung zu recherchieren und auszuwerten (2, 3). Ziel soll die Nutzenbewertung eines Screenings auf Brustkrebs mittels Mammographie für Frauen im Alter zwischen 45 und 49, 70 und 74 sowie 75 und 79 im Vergleich zu keinem Screening in diesen Altersbereichen sein.

Da die Evidenzlage basierend auf randomisierten klinischen Studien und Kohortenstudien begrenzt ist, soll basierend auf einer evidenzbasierten entscheidungsanalytischen Modellierungsstudie für den deutschen Kontext der Einfluss einer Ausweitung der Altersgrenzen im etablierten Brustkrebs-Mammographie-Screening in Deutschland hinsichtlich des potenziellen Nutzens und Schadens geprüft werden.

3. Fragestellungen

Ziel ist die Entwicklung und der Einsatz eines entscheidungsanalytischen Modells zur evidenzbasierten Evaluation der Langzeiteffektivität eines Programms zur Früherkennung von Brustkrebs bei Frauen im Alter von 45 bis 49 sowie zwischen 70 und 74 Jahren oder darüber hinaus in Deutschland.

Dabei sollen die folgenden Fragestellungen untersucht werden:

- Welchen zusätzlichen Nutzen und Schaden (bezogen auf Lebenserwartung, Lebensqualität, Diagnosen von frühen Stadien des Brustkrebses und Anzahl von Mammographien) hat der Einsatz einer Früherkennungsuntersuchung auf Brustkrebs mittels Mammographie für Frauen im Alter zwischen 45 und 49 Jahren (zusätzlich zu dem aktuell etablierten Mammographie-Screening im Alter von 50 bis 69 Jahren) in Deutschland im Vergleich zu keiner Früherkennungsuntersuchung in dieser Altersgruppe?
- Welchen zusätzlichen Nutzen und Schaden (bezogen auf Lebenserwartung, Lebensqualität, Diagnosen von frühen Stadien des Brustkrebses und Anzahl von Mammographien) hat der Einsatz einer Früherkennungsuntersuchung auf Brustkrebs mittels Mammographie für

Frauen im Alter zwischen 70 und 74 bzw. zwischen 70 und 79 Jahren (zusätzlich zu dem etablierten Mammographie-Screening im Alter von 50 bis 69 Jahren) in Deutschland im Vergleich zu keiner Früherkennungsuntersuchung in dieser Altersgruppe?

4. Methoden

4.1. Studiendesign

4.1.1. Entscheidungsanalytisches Modell

Für die Evaluation klinischer Langzeitkonsequenzen einer Brustkrebs-Früherkennungsuntersuchung für Frauen zwischen 45 und 49 Jahren, 70 und 74 sowie zwischen 75 und 79 Jahren wurde ein entscheidungsanalytisches Markov-Zustands-Übergangs-Modell (4-9) entwickelt und für den deutschen klinischen und epidemiologischen Kontext angepasst, kalibriert und validiert. Ein entscheidungsanalytisches Modell dient der systematischen, expliziten und quantitativen Evaluation von möglichen Handlungsstrategien. Durch eine Synthese von Evidenz aus verschiedenen Quellen und eine Berücksichtigung multipler Zielparametern zu Schaden und Nutzen kann ein entscheidungsanalytisches Modell basierend auf der verfügbaren Evidenz die „optimale“ Handlungsstrategie aus einer bestimmten Perspektive (Individuum, Gesellschaft, etc.) für einen vorgegebenen Zeithorizont identifizieren (6, 10, 11).

Das vorliegende entscheidungsanalytische Modell stellt die natürliche Entwicklung und Progression von Brustkrebs sowie die Auswirkungen von Screening und Therapie auf verschiedene gesundheitliche Endpunkte dar. Im Modell durchläuft eine hypothetische Kohorte von Frauen in Deutschland im Laufe ihrer Leben unterschiedliche Gesundheitszustände (Markov-Zustände), wie beispielsweise einen krebsfreien Zustand und verschiedene Stadien der Krebsentwicklung sowie Tod aufgrund von Brustkrebs oder aus anderer Ursache. Der natürliche Verlauf der Brustkrebsentwicklung wird im Modell durch Wahrscheinlichkeiten für den Übergang von einem Gesundheitszustand zu einem anderen Gesundheitszustand abgebildet. Neben der tumorbedingten stadienspezifischen Mortalitätsrate wird im Modell auch das Versterben aus anderen Gründen auf der Basis altersspezifischer Mortalitätsraten für Frauen in Deutschland berücksichtigt.

Das Markov-Zustands-Übergangs-Modell kann den Krankheitsverlauf des Brustkrebses widerspiegeln, da die Krankheit verschiedenen wohldefinierten, histologischen und klinischen Zuständen mit spezifischen Übergangs- und Ereigniswahrscheinlichkeiten folgt (7, 8, 12, 13). Außerdem kann ein Markov-Modell die wiederkehrenden Ereignisse des Screenings bis zum finalen Endpunkt abbilden, welcher für die Evaluation von Screening-Programmen erforderlich ist. Dieser Modelltyp wurde daher für die hier beschriebene Analyse gewählt. Da die Anzahl der

Gesundheitszustände überschaubar ist, wurde für die Analyse des Modells das Verfahren der Kohortensimulation gewählt. (13).

Die Modellstruktur spiegelt den Krankheitsverlauf sowie die Auswirkungen von Screening und Überwachung wider und ist in Abbildung 1 dargestellt. Der Krankheitsverlauf wird ausgehend von gesunden Frauen über die mögliche Entwicklung von ductalem Carcinoma in situ (DCIS) und einer Progression zu invasivem Brustkrebs oder direkter Entwicklung von invasivem Brustkrebs modelliert. DCIS kann sich zu invasivem Brustkrebs entwickeln oder regredieren. Präklinische (d. h. nicht entdeckte) Karzinome können von Stadium I bis Stadium IV progredieren. Die modellierten Stadien basieren auf der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC).

Sowohl DCIS als auch invasive Karzinome können sowohl durch Früherkennungsuntersuchungen als auch durch das Auftreten von Symptomen bzw. Auffälligkeiten entdeckt werden. Im Modell beinhaltet eine symptomatische Entdeckung die Annahme, dass eine Mammographie zur Diagnose durchgeführt wird. Im Falle des entdeckten DCIS und entdeckter invasiver Karzinome wird im Modell die Durchführung einer den deutschen Leitlinien (1, 14) getreuen Abklärung und Behandlung angenommen.

Frauen mit einer initialen Krebsdiagnose können aufgrund des invasiven Brustkrebses basierend auf stadienspezifischen Mortalitätsraten oder aus anderen Ursachen sterben oder verbleiben für die Restlebenszeit in dem entsprechenden Krankheitszustand. Entsprechend der Kodierung in der Gesundheitsberichterstattung und der Dokumentation des Krankheitsverlaufs werden Behandlungen, Folgeuntersuchungen und mögliche Krankheitsprogression basierend auf dem initial entdeckten Krebsstadium berücksichtigt. Zu jedem Zeitpunkt können Frauen aus anderen Gründen als Brustkrebs basierend auf der alters- und geschlechtsspezifischen Mortalitätswahrscheinlichkeit in Deutschland versterben.

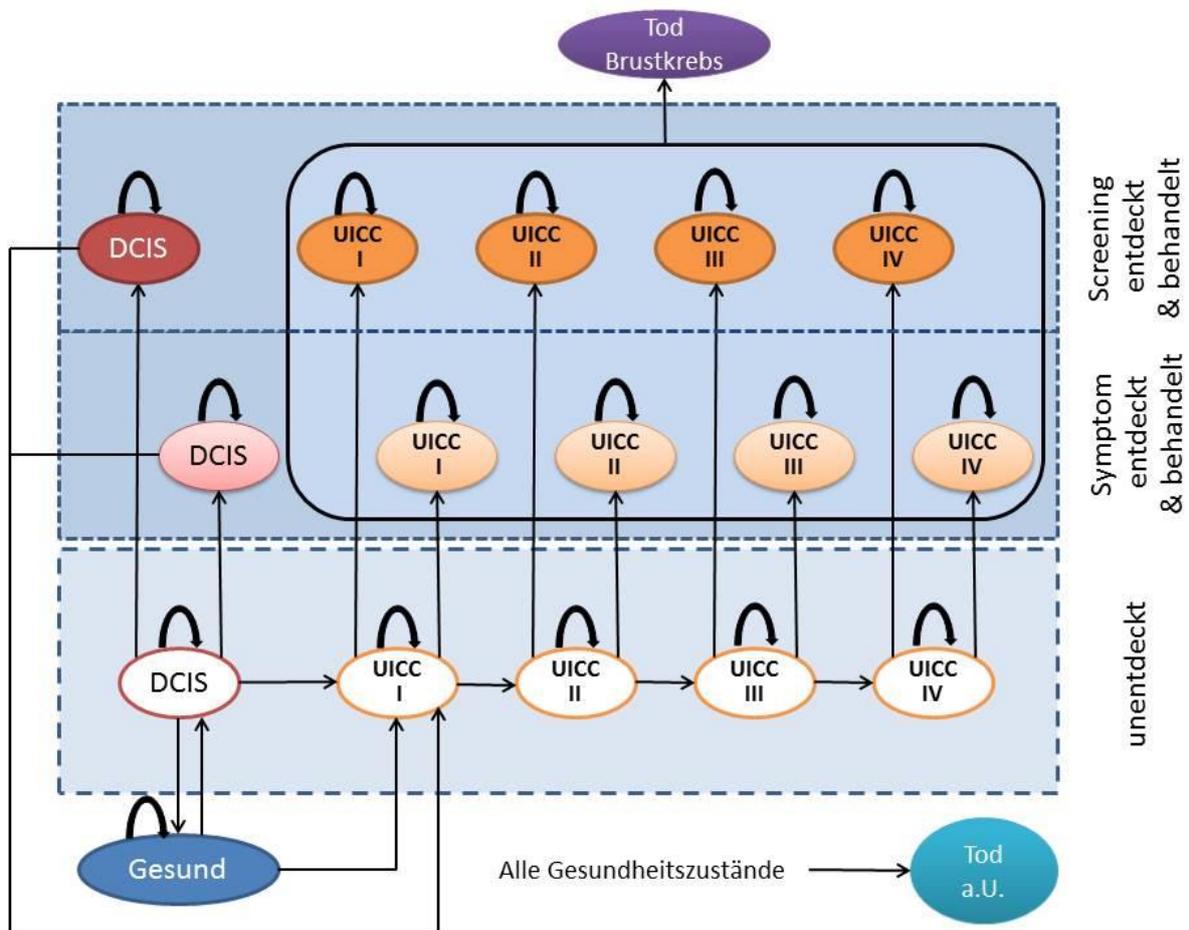


Abbildung 1 Natürlicher Krankheitsverlauf von Brustkrebs im Markov Zustand-Übergangs-Modell.

DCIS - Ductales Carcinoma in situ, UICC - Klassifikation der Union for International Cancer Control, a. U. andere Ursachen.

Jede Blase steht für einen Gesundheitszustand. Jeder Pfeil steht für mögliche Übergänge zwischen Gesundheitszuständen, die jedes Jahr mit bestimmten Übergangswahrscheinlichkeiten auftreten können. Alle Frauen beginnen im gesunden Zustand. Im Laufe der Zeit können die Frauen unentdecktes DCIS oder unentdeckten Brustkrebs im Stadium UICC I entwickeln. Unentdecktes DCIS kann zum Zustand Gesund regredieren. Unentdeckter Brustkrebs im Stadium UICC I kann zu fortgeschrittenen Stadien UICC II-IV fortschreiten. Unentdecktes DCIS und unentdeckter Krebs kann in jedem Stadium durch Symptome oder Screening diagnostiziert werden. Frauen mit diagnostiziertem DCIS oder diagnostiziertem Krebs (durch Symptome oder Screening) gehen in den jeweiligen diagnostizierten Gesundheitszustand und erhalten eine der Diagnose entsprechende Behandlung. Frauen mit diagnostiziertem DCIS können fortschreiten zu einem Zustand mit unentdecktem Brustkrebs im Stadium UICC I. Frauen mit diagnostiziertem Brustkrebs können an Brustkrebs versterben, wobei die Sterbewahrscheinlichkeit und somit die Zeit bis zum Tod vom initial entdeckten Tumorstadium bestimmt wird. Alle Frauen können aus einem beliebigen Zustand heraus an anderen Ursachen sterben entsprechend der alters- und geschlechtsspezifischen Sterblichkeit in Deutschland.

Die Gesamteffektivität des Früherkennungsprogramms wird über die Brustdichte- und altersspezifische Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität) der Mammographie, der Testgenauigkeit der weiteren Abklärungsverfahren sowie der stadienspezifischen Effektivität der Behandlung (berücksichtigt über das stadienspezifische Überleben) abgebildet. Dabei wird berücksichtigt, dass eine frühzeitige Entdeckung eines invasiven Brustkrebses im Modell durch ein höheres Überleben bei geringgradigen Krebsstadien zu einem Überlebensvorteil (durch die günstigere Prognose geringgradiger Krebsstadien) führen kann. Die Verschiebung der initial diagnostizierten Krebsstadien zu geringgradigen Stadien (hier durch eine Früherkennungsmaßnahme) wird Stadienverschiebung (Stage-Shift) genannt.

In dem vorliegenden Modell wurden mehrere Annahmen über den natürlichen Verlauf der Krebserkrankung getroffen:

- Frauen können DCIS entwickeln und dieses kann ohne Behandlung wieder regredieren.
- Die Krankheitsentwicklung ist ausschließlich abhängig vom aktuellen Gesundheitszustand und dem Alter der Frau sowie basierend auf der Gewebedichte der Brust, aber nicht von vorherigen Gesundheitszuständen.
- Frauen mit entdecktem invasivem Krebs verbleiben entsprechend der Diagnosepraxis und -dokumentation im Modell bis zum Tod in dem initial diagnostizierten Krankheitsstadium und können auf Basis der stadienspezifischen Mortalitätsraten des initialen Krebsstadiums an Krebs oder auf Basis der altersspezifischen Mortalitätsraten für Frauen in Deutschland aus anderer Ursache als Krebs versterben.
- Innerhalb des gleichen initialen UICC-Stadiums unterscheiden sich die stadienspezifischen Mortalitätsraten von Frauen mit durch Screening entdecktem invasivem Krebs gegenüber Frauen mit symptomatisch entdecktem invasivem Krebs (15).
- Frauen mit entdecktem DCIS oder entdecktem invasivem Brustkrebs werden gemäß der deutschen Leitlinie behandelt. Der Behandlungsverlauf wird nicht explizit modelliert. Stattdessen werden durchschnittliche stadienspezifische Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Erstdiagnose angewandt.
- Frauen mit symptomatisch entdecktem DCIS oder invasivem Krebs erhalten zur Abklärung der Diagnose eine Mammographie, die in die evaluierte Gesamtzahl der Mammographien einer Strategie einfließen.
- Der Einfluss eines positiven Screeningbefunds auf die Lebensqualität wird durch ein 3-wöchiges Lebensqualitätsdekrement modelliert. Frauen mit einem falsch-positiven Befund wird nach 3 Wochen wieder die Lebensqualität einer gesunden Frau zugeordnet.

Die Modellentwicklung und -analyse folgt internationalen Standards und Empfehlungen zur Durchführung und dem Reporting von entscheidungsanalytischen Studien (7, 8, 12, 13, 16, 17).

4.1.2. Zielpopulation

Zielpopulation für eine Brustkrebs-Früherkennungsuntersuchung in dieser Entscheidungsanalyse sind Frauen in Deutschland in verschiedenen Altersgruppen.

4.1.3. Evaluierte Strategien

Folgende Strategien werden in der vorliegenden entscheidungsanalytischen Studie verglichen, wobei der derzeitige Screening-Standard in Deutschland als Referenzstrategie dient.

- 1) Kein Screening
- 2) Referenzstrategie: Mammographie, alle 2 Jahre im Alter 50 - 69 Jahre (Standard in Deutschland)
- 3) Mammographie, jährlich im Alter 45 - 49 Jahre und alle zwei Jahre im Alter 50 - 69 Jahre
- 4) Mammographie alle zwei Jahre im Alter 45 - 69 Jahre
- 5) Mammographie, jährlich im Alter 45 - 49 Jahre und alle zwei Jahre im Alter 50 - 74 Jahre
- 6) Mammographie alle zwei Jahre im Alter 45 - 74 Jahre
- 7) Mammographie, jährlich im Alter 45 - 49 Jahre und alle zwei Jahre im Alter 50 - 79 Jahre
- 8) Mammographie alle zwei Jahre im Alter 45 - 79 Jahre
- 9) Mammographie, jährlich im Alter 45 - 49 Jahre, alle zwei Jahre im Alter 50 - 69 Jahre und alle drei Jahre im Alter 70 - 74 Jahre
- 10) Mammographie, jährlich im Alter 45 - 49 Jahre, alle zwei Jahre im Alter 50 - 69 Jahre und alle drei Jahre im Alter 70 - 79 Jahre
- 11) Mammographie alle zwei Jahre im Alter 50 - 74 Jahre
- 12) Mammographie alle zwei Jahre im Alter 50 - 79 Jahre
- 13) Mammographie alle zwei Jahre im Alter 50 - 69 und alle drei Jahre im Alter 70 - 74 Jahre
- 14) Mammographie alle zwei Jahre im Alter 50 - 69 und alle drei Jahre im Alter 70 - 79 Jahre

4.1.4. Perspektive

In den Analysen wird die Perspektive der Zielpopulation, d. h. der Frauen ab einem Alter von 45 Jahren in Deutschland eingenommen und es werden die Ergebnisse für eine regelmäßige und vollständig adhärente Teilnahme an der Früherkennungsuntersuchung der jeweils untersuchten Screeningstrategien und den Folgebehandlungen bestimmt.

4.1.5. Analytischer Zeithorizont und Zykluslänge

Da ein erwarteter Nutzen und ein möglicher erwarteter Schaden eines Früherkennungsprogramms lebenslang relevant sind und die damit verbundenen gesundheitsbezogenen Ereignisse im zeitlichen Verlauf zu unterschiedlichen Zeitpunkten und wiederholt auftreten können, wird internationalen Empfehlungen folgend ein lebenslanger Zeithorizont für die entscheidungsanalytische Modellierung

gewählt (7, 8). Für das Markov-Modell und die entsprechenden Übergangswahrscheinlichkeiten wurde eine Zykluslänge von einem Jahr gewählt.

4.1.6. Zielparameter (Endpunkte)

Es werden verschiedene Zielparameter, die den langzeitigen Nutzen oder möglichen Schaden darstellen, in den Analysen berechnet:

1. Lebenszeitrisiko für entdeckte invasive Brustkrebskarzinome (BK) (in %)
2. Lebenszeitrisiko für entdeckte ductale Carcinoma in situ (DCIS) (in %)
3. Lebenszeitrisiko, an entdecktem invasivem Brustkrebskarzinom zu versterben (in %)
4. Verbleibende Restlebenserwartung (in Jahre) pro 100 Frauen
5. Verbleibende lebensqualitätsadjustierte Restlebenserwartung (in qualitätsadjustierte Lebensjahre (QALY)) pro 100 Frauen
6. Absolute Anzahl von Screeningbefunden (Mammographien) pro 100 Frauen
7. Absolute Anzahl positiver und falsch-positiver Screeningbefunde (Mammographien) pro 100 Frauen
8. Lebenszeitrisiko für eine Überdiagnose (DCIS und Brustkrebs) (in %)
9. Number-Needed-To-Screen (NNS), um einen Brustkrebs-bedingten Todesfall zu vermeiden

4.2. Daten für die entscheidungsanalytische Modellierung

In diesem Kapitel werden die Daten und der Umgang mit diesen Daten für die Modellierung beschrieben. Für jeden Übergang von einem zu einem anderen Zustand im Modell werden jährliche Übergangswahrscheinlichkeiten zugeordnet. Vorab ist zu erwähnen, dass Übergangswahrscheinlichkeiten im Modell nicht immer basierend auf Beobachtungsdaten bezogen werden können. Dies gilt insbesondere für die frühen Übergänge der nicht symptomatischen Erkrankung, da es hierzu naturgemäß wenige bzw. keine systematischen Studien bzw. Evidenz gibt. Für diese Übergangswahrscheinlichkeiten wurde wie in Screeningmodellen üblich ein Kalibrierungsprozess angewandt. Da im Modell für symptomatisch entdeckte und durch Screening diagnostizierte Krebsfälle unterschieden wird, wird die Kalibrierung der Übergangswahrscheinlichkeiten zunächst in einem Setting ohne Screening durchgeführt. Hierfür werden alters- und stadienspezifische Beobachtungsdaten aus Deutschland vor Einführung des Screenings (Jahre 1999-2004) herangezogen und angenommen, dass sich die momentane Brustkrebsinzidenz ohne Screening von der damaligen Inzidenz ohne Screening nicht maßgeblich unterscheidet. Die Effektivität des Mammographie-Screenings wird anhand von klinischen Parametern modelliert. Selektierte modellberechnete Daten für die Referenzstrategie werden anhand von aktuellen alters- und

stadienspezifischen Beobachtungsdaten in der weiblichen Bevölkerung bzw. in der am Mammographie-Screening teilnehmenden weiblichen Bevölkerung in Deutschland validiert.

Die folgenden Unterkapitel beschreiben die Datenerhebung und die Input-, Kalibrierungs- und Validierungsparameter, sowie den Kalibrierungs- und Validierungsprozess und für das Modell erforderliche Parametertransformationen.

4.2.1. Datenerhebung

Für die Modellierung sind unterschiedliche Daten aus verschiedenen Evidenzquellen erforderlich (z.B. Krebsregisterdaten, Literaturdaten). Alle Daten, die für die Modellierung und die Evaluation benötigt wurden, wurden mittels systematischer Recherchen in zwei Datenbanken zusammengestellt. In diesen Datenbanken wurden Parameterwerte entsprechend der derzeitigen Evidenzlage zu Früherkennung- und Behandlungsrichtlinien, sowie der Krankheitsprogression und Epidemiologie und den Mammographie-Testeigenschaften zusammengetragen.

Bei der ersten Datenbank handelt es sich um die epidemiologische Datenbank, welche Prävalenzen, Krankheitsprogressionsparameter, Inzidenzen, Stadienverteilungen, brustkrebsstadienabhängige relative Überlebenswahrscheinlichkeiten, Hintergrundsterblichkeit etc. beinhaltet. Die zweite Datenbank ist die klinische Datenbank, welche Parameter wie Testgütewerte, Lebensqualitätsdaten etc. enthält. Selektierte Daten aus diesen Datenbanken wurden in das mathematische Modell wie in den nachfolgenden Abschnitten beschrieben eingepflegt.

4.2.2. Daten zur Krankheitsentwicklung

Die Krankheitsprogressionswahrscheinlichkeiten (Tabelle 1) wurden aus der Literatur entnommen und im Sinne der Evidenzbasierung im Kontext des deutschen Gesundheitssystems anhand empirisch beobachteter epidemiologischer Daten aus Deutschland in den Jahren vor der Einführung des Mammographie-Screenings angepasst. Die Übergangswahrscheinlichkeiten von „Gesund“ zu „DCIS“ und zu „unentdeckter Brustkrebs UICC-Stadium I“ wurden kalibriert, d.h. die Übergangswahrscheinlichkeiten wurden systematisch und iterativ solange variiert, bis das Modell beobachtete Daten zu den Zielparametern altersspezifische Häufigkeit von entdecktem DCIS (18) (siehe Kapitel 4.2.5) und altersspezifische Brustkrebsinzidenz (19) vor der Einführung des Mammographie-Screenings in Deutschland gut wiedergab. Ebenso wurden die Übergangswahrscheinlichkeiten für die Progression von unentdecktem invasivem Brustkrebs von Stadium UICC I bis UICC III nach Stadium UICC II bis UICC IV sowie die symptomatische Entdeckungsrate so kalibriert, dass die beobachtete Verteilung der UICC-Stadien entdeckter Brustkrebsfälle in Deutschland vor Screening-Einführung abgebildet wurde (siehe Kapitel 4.2.5). Als Startkonfiguration der Parameter im Kalibrierungsprozess dienten hier jeweils die jährlichen

Übergangswahrscheinlichkeiten aus einer österreichischen Modellierungsstudie (20). Die Übergangswahrscheinlichkeiten vom Markov Zustand „DCIS“ zu „Gesund“ (Regression), entdecktem DCIS und unentdecktem invasivem Brustkrebs (Stadium UICC I) basieren ebenfalls auf einem österreichischen Sub-Modell (20).

Die aus der Literatur entnommenen und die in der Kalibrierung ermittelten Übergangswahrscheinlichkeiten des natürlichen Krankheitsverlaufs sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die Zielparameter der Kalibrierung sind in Absatz 4.2.5 in Tabelle 7 zusammengefasst.

Für die Hintergrundsterblichkeit wurden die altersspezifischen Mortalitätswahrscheinlichkeiten basierend auf der Sterbetafel für die deutsche weibliche Bevölkerung herangezogen (Destatis. Sterbetafel nach Alter und Geschlecht 2018/2020 (21)). In den Markov-Zuständen „entdeckter invasiver Brustkrebs Stadium UICC I bis IV“ wurde diese altersspezifische Hintergrundmortalität adjustiert für die altersspezifische Brustkrebsmortalität (19). Für Modellierung der erkrankungsspezifischen Mortalität wurden stadienspezifische relative Überlebensraten basierend auf Krebsregisterdaten (22) herangezogen (Tabelle 2). Diese Daten mussten für die Modellierung von der TNM-Klassifikation (Tumor, Nodes, Metastasen) in die UICC-Klassifikation transformiert werden. Hierbei wurde aufgrund fehlender weiterführender Information die TNM-Stadien T1N+M0 und T2N+M0 jeweils zur Hälfte auf das UICC-Stadium II und das UICC-Stadium III verteilt.

Da sich symptomatisch entdeckte von durch Screening entdeckten Krebsfälle bezüglich ihrer Charakteristika und damit verbundenen Prognose systematisch unterscheiden können, muss der Überlebensvorteil durch einen Stage-Shift im Modell für den unterschiedlichen Entdeckungsmodus adjustiert werden. Hierzu wurden die stadienspezifischen Überlebenswahrscheinlichkeiten spezifisch für den jeweiligen Entdeckungsmodus (Screening versus Symptome) adjustiert und ins Modell eingesetzt. Für diese Adjustierung wurde basierend auf Daten von drei großen Brustkrebs-Screening Studien (15) für symptomatisch entdeckte Brustkrebsfälle ein relatives Risiko an Brustkrebs zu versterben von 1,36 zugrunde gelegt.

Tabelle 1 Modellparameter des natürlichen Krankheitsverlaufs.

Übergang von	nach	Alter (Jahre)	Jährliche Übergangswahrscheinlichkeit	Quelle
Gesund	DCIS unentdeckt	0-12	0	kalibriert* ¹
		13-29	0,000068	
		30-39	0,002047	
		40-45	0,004536	
		45-49	0,004353	
		50-54	0,004288	
		55-59	0,003184	
		60-64	0,002534	
Gesund	UICC I unentdeckt	65+	0,000122	kalibriert* ²
		0-14	0	
		15-19	0,000001	
		20-24	0,000018	
		25-29	0,000184	
		30-34	0,000449	
		35-39	0,000663	
		40-44	0,001402	
		45-49	0,001611	
		50-54	0,002361	
		55-59	0,002802	
		60-64	0,002910	
DCIS unentdeckt	Gesund		0,068184	Schiller-Fruehwirth 2017 (20), kalibriert* ²
		DCIS symptomatisch entdeckt* ²	0,009446	
		UICC I unentdeckt	0,123799	
UICC I unentdeckt	UICC I symptomatisch entdeckt* ²		0,163963	
		UICC II unentdeckt* ²	0,339696	
UICC II unentdeckt	UICC II symptomatisch entdeckt* ²		0,394884	
		UICC III unentdeckt* ²	0,391166	
UICC III unentdeckt	UICC III symptomatisch entdeckt* ²		0,528699	
		UICC IV unentdeckt* ²	0,619020	
UICC IV unentdeckt	UICC IV symptomatisch entdeckt* ²		0,829060	

UICC - Union for International Cancer Control classification, DCIS - Ductales Carcinoma in situ

*¹ Kalibriert auf altersspezifische DCIS Inzidenz für Frauen in Deutschland vor Einführung des Screenings (Jahr 2003) (18)

*² Kalibriert auf altersspezifische Inzidenz und UICC-Stadienverteilung entdeckter Brustkrebsfälle vor Einführung des Screenings (19)

Tabelle 2 Relative Überlebenswahrscheinlichkeit für Patientinnen mit entdecktem Brustkrebs.

Jahr nach Erstdiagnose	Relative Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten nach Erstdiagnose von entdecktem Brustkrebs (22)			
	UICC I*	UICC II*	UICC III*	UICC IV*
	1	1	1	1
1. Jahr	1,000	0,998	0,983	0,739
2. Jahr	1,000	0,990	0,960	0,783
3. Jahr	1,000	0,979	0,954	0,763
4. Jahr	1,000	0,979	0,958	0,790
5. Jahr	1,000	0,977	0,961	0,811
6. Jahr	1,000	0,979	0,960	0,834
7. Jahr	1,000	0,978	0,962	0,852
8. Jahr	0,997	0,980	0,969	0,856
9. Jahr	0,997	0,980	0,967	0,884
10. Jahr	0,993	0,978	0,966	0,882
11. Jahr	0,994	0,982	0,970	0,896
12. Jahr	0,994	0,977	0,967	0,967
13. Jahr	0,990	0,980	0,977	0,905
14. Jahr	0,991	0,979	0,974	0,914
15. Jahr	0,991	0,981	0,978	0,948

UICC - Union for International Cancer Control classification

* Daten wurden auf UICC transferiert

4.2.3. Klinische Daten

Frauen unterschiedlichen Alters haben eine unterschiedliche Dichte des Brustgewebes. Die altersspezifischen Häufigkeiten von Frauen in Deutschland mit Brustdichtekategorien basierend auf der Klassifikation des American College of Radiology Breast Imaging-Reporting and Data System

(ACR BI-RADS) Atlas (23) wurden aus Studien für den deutschen Screeningkontext (24-26) entnommen (Tabelle 3). Die Dichte des Brustgewebes hat Einfluss auf 1) das Risiko, DCIS und invasiven Brustkrebs zu entwickeln und 2) auf die Testgüte der Mammographie. Die Brustdichte verändert sich mit dem Alter der Frau und wird in vier Kategorien (ACR A-D) eingeteilt.

Tabelle 3 Altersspezifischer Anteil (in %) der Brustdichte-Kategorien in der weiblichen Bevölkerung in Deutschland (24-26).

Alter (Jahre)	Brustdichte-Kategorie			
	ACR A (%)	ACR B (%)	ACR C (%)	ACR D (%)
45-49§	4,8	31,9	55,3	8,0
50-54	6,1	38,7	48,3	6,9
55-59	7,4	45,5	41,3	5,8
60-64	8,6	48,5	37,9	5,0
65-69	9,45	50,0	36,1	4,45
70+	10,0	50,85	35,0	4,15

ACR – American College of Radiology

ACR A: fast vollständig fettig (< 25% drüsenförmig)

ACR B: verstreute fibroglanduläre Dichten (25-50% drüsenförmig)

ACR C: ungleichmäßig dicht (51-75% drüsenförmig)

ACR D: extrem dicht (> 75% drüsenförmig)

§ berechnet aus den absoluten Differenzen der Alterskategorie 50-54 vs. 55-59 in der jeweiligen ACR Kategorie

Die Evidenz zur Testgüte der Mammographie (27) und für das relative Risiko für die Entwicklung von DCIS und invasivem Brustkrebs in Abhängigkeit von der Brustdichte-Kategorie (24) wurde aus der Literatur entnommen. In Tabelle 4 sind die für das Modell herangezogenen Daten zur Sensitivität und Spezifität der Mammographie in Abhängigkeit von Brustdichte und Alter der Frau aufgeführt.

Tabelle 5 zeigt das jeweilige relative Risiko für die Entwicklung von Brustkrebs in Abhängigkeit von der Brustdichte-Kategorie.

Tabelle 4 Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität) der Mammographie in Abhängigkeit von Brustdichte-Kategorie, Alter und Screeningintervall (27).

Brustdichte-Kategorie	Altersgruppe (Jahre)	Intervall ¹	Sensitivität (invasiver Krebs)	Sensitivität (DCIS)	Spezifität
ACR A	40-49	Erste	0,921	0,954	0,872
		Jährlich	0,806	0,919	0,930
		Zweijährlich	0,881	0,942	0,925
	50-64	Erste	0,948	0,955	0,903
		Jährlich	0,868	0,921	0,948
		Zweijährlich	0,921	0,943	0,944
	≥65	Erste	0,963	0,955	0,916
		Jährlich	0,903	0,922	0,955
		Zweijährlich	0,943	0,944	0,952
ACR B	40-49	Erste	0,894	0,948	0,797
		Jährlich	0,751	0,911	0,884
		Zweijährlich	0,844	0,935	0,876
	50-64	Erste	0,930	0,949	0,843
		Jährlich	0,826	0,912	0,912
		Zweijährlich	0,895	0,937	0,906
	≥65	Erste	0,950	0,950	0,863
		Jährlich	0,871	0,913	0,924
		Zweijährlich	0,924	0,937	0,919
ACR C	40-49	Erste	0,817	0,964	0,760
		Jährlich	0,615	0,937	0,860
		Zweijährlich	0,740	0,955	0,851
	50-64	Erste	0,876	0,965	0,812
		Jährlich	0,716	0,938	0,894
		Zweijährlich	0,818	0,956	0,886
	≥65	Erste	0,909	0,965	0,836
		Jährlich	0,782	0,938	0,908
		Zweijährlich	0,865	0,956	0,901
ACR D	40-49	Erste	0,746	0,943	0,815
		Jährlich	0,512	0,902	0,895
		Zweijährlich	0,652	0,929	0,888
	50-64	Erste	0,822	0,944	0,857
		Jährlich	0,623	0,904	0,921
		Zweijährlich	0,747	0,930	0,915
	≥65	Erste	0,868	0,944	0,876
		Jährlich	0,702	0,904	0,932
		Zweijährlich	0,808	0,931	0,927

ACR – American College of Radiology, DCIS - Ductales Carcinoma in situ

ACR A: fast vollständig fettig (< 25% drüsenförmig)

ACR B: verstreute fibroglanduläre Dichten (25-50% drüsenförmig)

ACR C: ungleichmäßig dicht (51-75% drüsenförmig)

ACR D: extrem dicht (> 75% drüsenförmig)

¹ durch Screening entdeckter Krebs in einem Jahr diagnostiziert; Cut-off beim nächsten Screening

Tabelle 5 Relatives Risiko für Brustkrebs in Abhängigkeit von Alter und Brustdichte-Kategorie (24).

Altersgruppe (Jahre)	Brustdichte-Kategorie			
	ACR A	ACR B	ACR C	ACR D
40-49§	0,376	0,783	1,212	1,573
50-59	0,388	0,807	1,251	1,623
60-64	0,400	0,832	1,291	1,675
65-69	0,581	0,885	1,228	1,283
70+	0,600	0,914	1,268	1,325

ACR –American College of Radiology

ACR A: fast fettig (< 25% drüsenförmig)

ACR B: verstreute fibroglanduläre Dichten (25-50% drüsenförmig)

ACR C: ungleichmäßig dicht (51-75% drüsenförmig)

ACR D: extrem dicht (> 75% drüsenförmig)

§berechnet mit relativen Gewichten der Alterskategorien (50-54J) zu (55-59J): Faktor 0,376 – 1,573

Informationen und Daten zur klinischen Praxis wie beispielsweise die Abfolge und der Prozess der Kontrolluntersuchungen nach entdecktem DCIS sowie zur leitlinienkonformen stadienabhängigen Therapie des Brustkrebs wurden den aktuellen Leitlinien (1) in Deutschland entnommen.

4.2.4. Lebensqualitätsdaten

Im Modell wurden für alle Gesundheitszustände multiattributive Nutzwerte für die gesundheitsbezogene Lebensqualität hinterlegt. Altersspezifische Nutzwerte basierend auf dem Lebensqualitätsinstrument EQ-5D für die deutsche weibliche Population wurden mit den krankheitsspezifischen relativen EQ-5D Nutzwerten in Abhängigkeit vom Alter gewichtet. Die deutsche altersspezifische Lebensqualität basierte auf einer Publikation von Janssen et al. (28) und wurde mit altersspezifischen relativen Nutzwerten für DCIS und Brustkrebs aus einer schwedischen Studie (24, 29, 30) multipliziert. In der Publikation von Janssen et al. (28) wurden drei Studien, in denen deutsche altersabhängige Lebensqualitätsdaten berichtet wurden, gepoolt. Da in diesen Studien die EQ-5D Nutzwerte nicht getrennt für das weibliche Geschlecht berichtet wurden, wurden die Nutzwerte für die Gesamtpopulation angewandt. Janssen et al. (28) berichteten jedoch ähnliche Visuelle Analog Skala Lebensqualitätswerte für Frauen und Männer, so dass die Annahme ähnlicher EQ-5D-Werte akzeptabel erscheint. Zusätzlich wurden absolute Nutzwert-Dekremente für die Mammographie (24) und für einen positiven Testbefund (31) basierend auf der Methode der zeitlichen Abwägung (Time-trade-off, TTO) berücksichtigt. Es wurde angenommen, dass unentdeckter Brustkrebs keine relevanten Symptome zeigt und somit die altersspezifische

Lebensqualität nicht beeinflusst. Die Nutzwerte für die gesundheitsbezogene Lebensqualität sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6 Nutzwerte für die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Lebensqualität deutsche weibliche Bevölkerung (EQ-5D)				
	Alter (Jahre)	Nutzwert	Quelle	
	0-17	1	(28)	
	18-24	0,950		
	25-34	0,949		
	35-44	0,943		
	45-54	0,908		
	55-64	0,881		
	65-74	0,838		
	75+	0,771		
Nutzwert-Dekrement für Screening (TTO)				
	Nutzwert Dekrement	Dauer	Dekrement über 1 Jahr	
Mammographie	0,196	2 Wochen	0,0075 (24)	
Positiver Befund	0,105	5 Wochen	0,0100 (31)	
Alters- und stadienspezifische relative Nutzwerte für DCIS und Brustkrebs				
	Alter (Jahre)	Dauer	Relativer Nutzwert	
DCIS	0-39	Erstes Jahr	1	
		Weitere Jahre	1	
	40-49	Erstes Jahr	0,905	Berechnet anhand von schwedischen Daten (24, 29, 30)
		Weitere Jahre	1	
	50-59	Erstes Jahr	0,889	
		Weitere Jahre	1	
	60-69	Erstes Jahr	0,904	
		Weitere Jahre	1	
	70-79	Erstes Jahr	0,904	
		Weitere Jahre	1	
	80+	Erstes Jahr	0,904	
		Weitere Jahre	1	

UICC I	0-39	Erstes Jahr	1
		Weitere Jahre	1
	40-49	Erstes Jahr	0,846
		Weitere Jahre	0,980
	50-59	Erstes Jahr	0,846
		Weitere Jahre	0,980
	60-69	Erstes Jahr	0,846
		Weitere Jahre	0,980
	70-79	Erstes Jahr	0,847
		Weitere Jahre	0,980
	80+	Erstes Jahr	0,847
		Weitere Jahre	0,980

Alters- und stadienspezifische relative Nutzwerte für DCIS und Brustkrebs

	Alter (Jahre)	Dauer	Relativer Nutzwert
UICC II	0-39	Erstes Jahr	1
		Weitere Jahre	1
	40-49	Erstes Jahr	0,753
		Weitere Jahre	0,905
	50-59	Erstes Jahr	0,753
		Weitere Jahre	0,905
	60-69	Erstes Jahr	0,753
		Weitere Jahre	0,905
	70-79	Erstes Jahr	0,753
		Weitere Jahre	0,905
	80+	Erstes Jahr	0,753
		Weitere Jahre	0,906
UICC III	0-39	Erstes Jahr	1
		Weitere Jahre	1
	40-49	Erstes Jahr	0,753
		Weitere Jahre	0,905
	50-59	Erstes Jahr	0,753
		Weitere Jahre	0,905
	60-69	Erstes Jahr	0,753
		Weitere Jahre	0,905
	70-79	Erstes Jahr	0,753
		Weitere Jahre	0,905
	80+	Erstes Jahr	0,753
		Weitere Jahre	0,906

UICC IV	0-39	Erstes Jahr	1
		Weitere Jahre	1
	40-49	Erstes Jahr	0,753
		Weitere Jahre	0,832
	50-59	Erstes Jahr	0,753
		Weitere Jahre	0,832
	60-69	Erstes Jahr	0,753
		Weitere Jahre	0,833
	70-79	Erstes Jahr	0,753
		Weitere Jahre	0,833
	80+	Erstes Jahr	0,753
		Weitere Jahre	0,832

EQ-5D - European Quality of Life 5 Dimensions; UICC - Union for International Cancer Control classification; TTO - time trade-off

4.2.5. Kalibrierung

Die Übergangswahrscheinlichkeiten von „Gesund“ zu „DCIS“ oder zu „unentdecktem invasivem Brustkrebs UICC I“ sowie die Entdeckungsrate von DCIS und invasivem Brustkrebs und Progressionswahrscheinlichkeiten von unentdecktem invasivem Brustkrebs wurden kalibriert. Hierzu wurden folgende Kalibrierungszielparameter benutzt (siehe auch Tabelle 7):

- Altersspezifische Inzidenz von entdecktem DCIS vor Screening-Einführung (Jahr 2003)
- Altersspezifische Inzidenz entdeckter Brustkrebsfälle in Deutschland vor Screening-Einführung (Durchschnitt über die Jahre 1999 bis 2004)
- Stadienverteilung von entdeckten Brustkrebsfällen (UICC I-IV) in Deutschland vor Screening-Einführung (Durchschnitt über die Jahre 2002 bis 2004)

Der Übergang von Gesund zu DCIS (unentdeckt) wurde anhand von altersspezifischer Inzidenz von DCIS vor Screening-Einführung (Daten aus dem Jahr 2003) kalibriert. Als Startparameter dienten berechnete Werte aus altersspezifischen DCIS Inzidenzen des Jahres 2019, also nach Einführung des Brustkrebscreenings. Diese altersspezifischen Übergangswahrscheinlichkeiten wurden in der Kalibrierung solange systematisch verändert bis in der Strategie „Kein Screening“ des entscheidungsanalytischen Modells die beobachtete altersspezifische DCIS Inzidenz für Frauen in Deutschland vor Einführung des Mammographie-Screenings basierend auf Daten von DESTATIS (aus dem Jahr 2003) (18) hinreichend abgebildet wurde.

Ferner wurden im entscheidungsanalytischen Modell die Übergangswahrscheinlichkeiten von „Gesund“ sowie von „DCIS“ zu „unentdecktem invasivem Brustkrebs UICC I“ anhand der beobachteten altersspezifischen Inzidenz entdeckter Brustkrebsfälle und beobachteter

Stadienverteilung entdeckter Brustkrebsfälle in Deutschland vor Screening-Einführung basierend auf Krebsregisterdaten (32) kalibriert. Die Wahrscheinlichkeit der Progression von nicht-entdeckten Brustkrebsfällen von UICC I nach UICC II, von UICC II nach UICC III und von UICC III nach UICC IV wurde so kalibriert, dass das Modell die beobachteten altersspezifischen Brustkrebsinzidenzen und die stadienspezifische Verteilung (33) in Deutschland prädiziert. Als Startkonfigurationsparameterwerte für die Kalibrierung wurden die Wahrscheinlichkeiten aus der österreichischen Modellierungsstudie (20) eingesetzt.

Die Übergangswahrscheinlichkeiten von unentdecktem zu entdecktem Brustkrebs in der Strategie „Kein Screening“ des Modells basiert auf den stadienspezifischen Wahrscheinlichkeiten aus einer österreichischen Modellierungsstudie (20). Diese Startparameterwerte wurden so angepasst, dass die vom Modell berechneten entdeckten Krebsfälle die beobachteten altersspezifischen Brustkrebsinzidenzen (32) und die Stadienverteilung entdeckter Krebsfälle (33) in Deutschland vor Screening-Einführung widerspiegeln.

Tabelle 7 Zielparameter der Modellkalibrierung.

Altersspezifische Inzidenz DCIS vor Screening-Einführung (Jahr 2003)		
Alter (Jahre)	Inzidenz	Quelle
40-44	0,000148	(18)
45-49	0,000257	
50-54	0,000318	
55-59	0,000345	
60-64	0,000351	
65-69	0,000282	
70-74	0,000191	
75-79	0,000119	
80-84	0,000066	
Altersspezifische Inzidenz von Brustkrebs in Deutschland (Durchschnitt der Jahre 1999-2004)		
Alter (Jahre)	Inzidenz	
25-29	0,000092	(32)
30-34	0,000266	
35-39	0,000531	
40-44	0,001001	
45-49	0,001696	
50-54	0,002146	
55-59	0,002695	
60-64	0,003068	
65-69	0,003033	
70-74	0,003062	
75-79	0,003307	
80-84	0,003311	
Stadienverteilung von entdecktem Brustkrebs (Durchschnitt über die Jahre 2002 bis 2004)		
UICC I	0,3805	(33)
UICC II	0,3953	
UICC III	0,1465	
UICC IV	0,0775	

UICC - Union for International Cancer Control classification; DCIS - Ductales Carcinoma in situ

4.2.6. Validierung

Da das Ziel einer jeden Modellierung ist, die Realität zwar vereinfacht, aber realistisch darzustellen, kommt der Bewertung der Validität des Modells eine wichtige Rolle zu. Die internationale ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force hat hierzu Empfehlungen erarbeitet und publiziert (34). Hier werden fünf Arten der Validierung empfohlen, wobei nicht immer alle fünf Schritte erfolgen können bzw. müssen. Diese fünf Schritte beinhalten Augenscheinvalidität (Face validity), interne Validität (internal validity), Verifikation (verification), externe Validität (external

validity) und voraussagende Validität (34). Zusätzlich wurden selektierte Endpunkte mit denselben Endpunkten aus anderen Modellierungsstudien (24, 27) verglichen (Cross-Model Validation).

Bei dem vorliegenden Screening-Modell wurde die Augenscheinvalidität geprüft, indem die Modellstruktur und Modellparameter auf validierten und publizierten Studien basieren und in einem Team von Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der UMIT TIROL und des IQWIG diskutiert wurden. Die interne Validität wurde geprüft, indem für das Modell verwendete Inputparameter reproduziert durchgeführt wurden. Für die technische Verifikation wurden im Sinne eines Debuggings verschiedene systematische Verfahren eingesetzt. Unter anderem wurden die Modell-Outputs (sogenannte Markovspur) durch systematische Inspektion analysiert und auf Plausibilität geprüft. Ferner wurden Modellparameter ausgeschaltet bzw. Extremwertanalysen durchgeführt und das Verhalten des Modells und seiner Ergebnisse auf Plausibilität überprüft. Für die externe Validität wurden mittels des Modells errechnete epidemiologische Parameter systematisch mit externen epidemiologischen Beobachtungsdaten verglichen, die nicht im Modell als Input- oder Kalibrierungsparameter verwendet wurden (Tabelle 8). Als externe Validierungszielparameter dienten die beobachteten Daten in Deutschland zum Lebenszeitrisko für die Entwicklung eines invasiven Brustkrebses und daran zu versterben, als auch die Brustkrebsstadienverteilung basierend auf aktuellen Daten des Robert-Koch Instituts (35). Da die Beobachtungsdaten auf einer Population von Frauen basiert, die nur zum Teil, also nicht vollständig, am Mammographie-Screening teilnahmen, und die Teilnahme am Screening auch altersabhängig variierte, wurden für den Validierungsprozess entsprechende Annahmen für eine durchschnittliche Teilnahmerate gemacht.

Tabelle 8 Validierungsparameter der externen Modellvalidierung.

	Wert	Quelle
<i>Inzidenz entdeckter Brustkrebs pro 100.000 (Jahr 2016)</i>	112,2	(35)
<i>Stadienverteilung entdeckter Brustkrebsfälle in Deutschland (Jahr 2016)</i>		
UICC I	41%	(35)
UICC II	39%	
UICC III	13%	
UICC IV	7%	
<i>Brustkrebs Lebenszeitrisko (Jahr 2016)</i>	12,2%	(35)
<i>Lebenszeitrisko an Brustkrebs zu versterben (Jahr 2016)</i>	3,6%	(35)

UICC - Union for International Cancer Control Classification

4.3. Analysen

4.3.1. Basisfallanalyse

Mit Hilfe des entscheidungsanalytischen Modells werden deterministische Kohortensimulationen durchgeführt und für jede der alternativen Strategien die Erwartungswerte zu den folgenden gesundheitsbezogenen Endpunkten berechnet:

1. Nutzenendpunkte
 - Lebenszeitrisiko (in %) für entdeckte invasive Brustkrebskarzinome (BK)
 - Lebenszeitrisiko (in %) für entdeckte ductales Carcinoma in situ (DCIS)
 - Lebenszeitrisiko (in %), an entdecktem invasivem Brustkrebskarzinom zu versterben
 - Verbleibende Restlebenserwartung (in Jahre) pro 100 Frauen
 - Verbleibende lebensqualitätsadjustierte Restlebenserwartung (in QALY) pro 100 Frauen
2. Schadenendpunkte
 - Absolute Anzahl von Screeningbefunde (Mammographien) pro 100 Frauen
 - Absolute Anzahl positiver und falsch-positiver Screeningbefunde (Mammographien) pro 100 Frauen
 - Lebenszeitrisiko (in %) für eine Überdiagnose (DCIS und Brustkrebs)
3. Abwägungsmaße
 - Number-Needed-To-Screen (NNS) um einen Todesfall zu vermeiden
 - Inkrementelles Schaden-Nutzen-Verhältnis (ISNV)

Die lebensqualitätsadjustierte Restlebenserwartung (in QALY) wurde berechnet, indem die Zeit, die Frauen in einem bestimmten Gesundheitszustand verbracht haben, mit den jeweiligen Nutzwerten für die gesundheitsbezogene Lebensqualität in diesem Zustand gewichtet wurden. Ein Gewicht von 1 bedeutet vollständige Lebensqualität und ein Gewicht von 0 ist gleichbedeutend mit Tod. Die kumulierten gewichteten Lebensjahre über den lebenslangen Zeithorizont spiegeln die lebensqualitätsadjustierte Restlebenserwartung wider.

Als Überdiagnose wird die Diagnose einer Erkrankung bezeichnet, die ohne Untersuchung nie bemerkt worden wäre bzw. Symptome verursacht hätte. Eine Überdiagnose verbessert die Gesundheit nicht, bewirkt aber eventuelle Anspannung, unnötige Sorge und Lebensqualitätseinbuße. In dieser entscheidungsanalytischen Studie wurde eine Diagnose von DCIS oder invasivem Krebs durch die Mammographie als Überdiagnose eingestuft, wenn sie in der Strategie „Kein Screening“ zu keinem Zeitpunkt während des Lebens einer Frau diagnostiziert wurde.

Als Primärendpunkt einer Schaden-Nutzen-Evaluation wird als „Abwägungsmaß“ bzw. Effizienzmaß („efficiency ratio“) üblicherweise das so genannte inkrementelle Schaden-Nutzen-Verhältnis (ISNV) herangezogen. Das ISNV drückt aus, welcher zusätzlicher Schaden im Durchschnitt in Kauf genommen werden muss, um eine zusätzliche Nutzeneinheit zu erzielen, beispielsweise zusätzliche (falsch-)positive Screeningbefunde pro verhinderten Krebsfall oder pro gewonnenes Lebensjahr. Zur Berechnung wird die Differenz des gesundheitlichen Schadens (inkrementeller Schaden) durch die Differenz des gewählten Gesundheitsnutzens (inkrementeller Gesundheitsnutzen) zweier Handlungsalternativen dividiert. Das ISNV gibt somit das Verhältnis von zusätzlichem Schaden für eine zusätzliche gesundheitliche Nutzeneinheit (hier quantifiziert als gewonnenes Lebensjahr) wieder.

Von einer so genannten ‘dominanten’ Behandlungsoption ist die Rede, wenn diese im Vergleich zur Alternativoption sowohl einen geringeren erwarteten Schaden als auch einen höheren erwarteten Gesundheitsnutzen aufweist. Im Gegensatz dazu wird eine Handlungsalternative als ‘dominiert’ bezeichnet, wenn diese verglichen mit der Alternativoption sowohl schädlicher als auch weniger Nutzen bringt ist. Eine erweiterte Dominanz liegt dann vor, wenn die (Linear-) Kombination zweier Strategien (d. h. ein Teil der Population erhält eine Strategie und der Rest eine andere) eine einzelne andere Strategie dominiert, d. h. das ISNV einer bestimmten Behandlungsoption höher ist als das ISNV der gewichteten Kombination der beiden anderen Strategien.

Um die Unterschiede von inkrementellen Schaden-Nutzen-Verhältnissen der evaluierten Screeningstrategien grafisch in zwei Dimensionen zu visualisieren, wurde eine Effizienzkurve (bzw. Effizienzgrenze) auf einer Schaden-Nutzen-Ebene herangezogen. In der Schaden-Nutzen-Ebene können mehr als zwei Handlungsalternativen dargestellt werden. Die Linie, die aufeinanderfolgende nicht dominierte Alternativen verbindet, wird Schaden-Nutzen-Grenze oder Effizienzgrenze für die Schaden-Nutzen-Verhältnisse genannt. Es ist die Linie, auf der nach Elimination aller dominieren Strategien alle verbleibenden in Frage kommenden Strategien liegen. Aus dem Steigungsdreieck eines Segments der Grenzlinie kann das ISNV des Strategievergleichs zwischen zwei Alternativen errechnet werden. Handlungsalternativen, die nicht auf der Schaden-Nutzen-Grenze liegen, haben ein schlechteres Verhältnis von Nutzen zu Schaden und stellen somit dominierte (nicht zu präferierende) Handlungsalternativen dar. Welche auf der Effizienzgrenze liegende Strategie als optimal zu bewerten ist, hängt von dem ISNV ab, welches man bereit ist zu akzeptieren. Im vorliegenden Bericht wurde kein Schwellenwert für ein ISNV verwendet, sondern es werden die resultierenden ISNV berichtet. Die Entscheidung für oder gegen eine bestimmte Strategie liegt damit beim Entscheidungsträger (bzw. den zu screenenden Frauen).

4.3.2. Sensitivitätsanalysen

In der vorliegenden Entscheidungsanalyse wurden zur Darstellung der Unsicherheit relevante Modellparameter in deterministischen Einweg- und Mehrweg-Sensitivitätsanalysen variiert, um die Robustheit der Ergebnisse aus der Basisfallanalyse systematisch zu untersuchen und sensitive Parameter zu identifizieren. Hierzu wurden insbesondere die Parameter der Testgüte (Sensitivität und Spezifität) der Mammographie in Mehrweg-Sensitivitätsanalysen und die Lebensqualitätsdaten in Einweg- und Mehrweg-Sensitivitätsanalysen variiert. Für die Nutzwerte und Nutzwertdekrementen (Lebensqualität) lagen keine 95%-Konfidenzintervalle vor. In mehreren Mehrweg-Sensitivitätsanalysen wurden die Nutzwerte und Nutzwertdekrementen zunächst schrittweise kombiniert eingesetzt, d. h. zunächst wurden ausschließlich die Nutzwerte in Abhängigkeit vom Alter berücksichtigt und in weiteren Analysen schrittweise die Nutzwertdekrementen für den Gesundheitszustand DCIS oder Brustkrebs, für die Teilnahme am Screening sowie für einen positiven Screeningbefund einbezogen, um den Anteil der einzelnen Lebensqualitätsparameter am Ergebnis gemessen in QALY im Vergleich zur Lebenserwartung (ohne Adjustierung für die gesundheitsbezogene Lebensqualität) zu ermitteln. In weiteren Mehrweg-Sensitivitätsanalysen zur Lebensqualität wurden alle Nutzwerte und Nutzwertdekrementen gleichzeitig im Bereich relative $\pm 5\%$ des Ausgangswertes der Basisfallanalyse variiert. In dieser Mehrweg-Sensitivitätsanalyse wurden gleichzeitig die Nutzwerte für die Lebensqualität in Abhängigkeit vom Alter (altersspezifische Lebensqualität) und die relativen Nutzwertdekrementen für die Gesundheitszustände entdeckter DCIS- und Krebsfälle erhöht (bzw. reduziert), während die Nutzwertdekrementen für die Teilnahme am Screening und für einen positiven Screeningbefund reduziert (bzw. erhöht) wurden. Für die Parameter der Sensitivität und Spezifität der Mammographie für die Entdeckung von DCIS und Brustkrebs in Abhängigkeit vom Alter und Brustdichte-Kategorie lagen keine 95%-Konfidenzintervalle vor. In Mehrweg-Sensitivitätsanalysen wurde die falsch-negative Rate (1-Sensitivität) und in separaten Analysen in weiteren Sensitivitätsanalysen die falsch-positive Rate (1-Spezifität) um relative $\pm 5\%$ und $\pm 20\%$ des Ausgangswerts aus der Basisfallanalyse variiert, um die Auswirkung auf den Nutzen gemessen an verhinderten Brustkrebstodesfällen sowie auf selektierte Schadensparameter (positive Screeningbefunde) zu untersuchen. Um einen Schwellenwerteffekt (verschiedene Punkte auf der ROC Kurve der Mammographie) zu simulieren, wurde in zusätzlichen Mehrweg-Sensitivitätsanalysen die Auswirkung einer gleichzeitigen Variation von Sensitivität und Spezifität der Mammographie jeweils in entgegengesetzte Richtungen um jeweils absolute $\pm 5\%$ auf den Nutzen, gemessen an der Restlebenserwartung (in Lebensjahre pro 100 Frauen) und lebensqualitätsadjustierte Restlebenserwartung (in QALY pro 100 Frauen), untersucht. Im Szenario 1 wurden die Sensitivität und Spezifität gleichzeitig um jeweils absolute 5% erhöht bzw. reduziert, während im Szenario 2 die Sensitivität und Spezifität gleichzeitig um jeweils absolute 5% reduziert bzw. erhöht wurden.

4.3.3. Software

Für die Programmierung und Kalibrierung des entscheidungsanalytischen Modells sowie für die Basisfall- und Sensitivitätsanalysen wurde die Software TreeAge Pro Healthcare (Version 2021, R2.0) (36) verwendet. Für die Berechnung und Transformation von Modellparametern wurde die Software Excel (37) verwendet.

5. Ergebnisse

5.1. Kalibrierung

In Abbildung 2 sind die Ergebnisse der Modellkalibrierung für die Inzidenz von symptomatisch entdeckten DCIS in der Strategie „Kein Screening“ im Vergleich zur beobachteten altersspezifischen Inzidenz vor Einführung des Brustkrebsfrüherkennungsprogramms (Jahr 2003) in Deutschland dargestellt. Es ergab sich eine gute Übereinstimmung zwischen den modellierten und den tatsächlich beobachteten Daten (Tabelle 7).

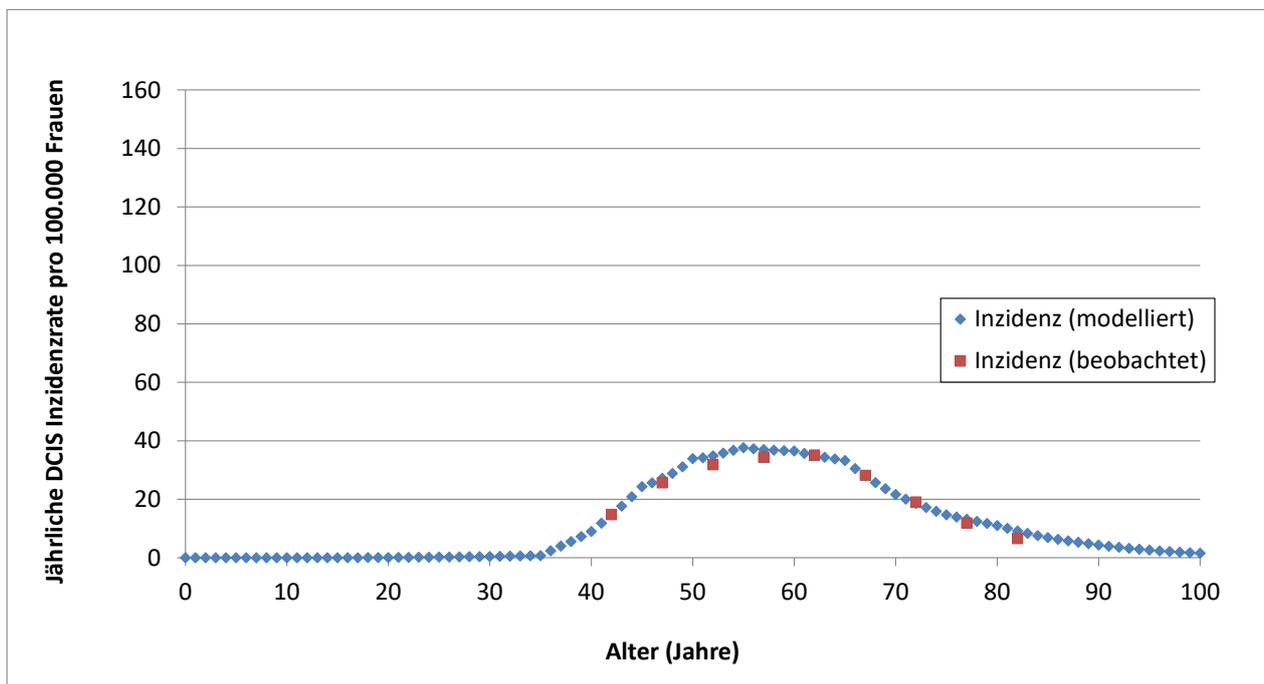


Abbildung 2 Kalibrierungsergebnis: Altersspezifische jährliche Inzidenzrate von symptomatisch entdecktem DCIS pro 100.000 Frauen.

Abgebildet wird die vom entscheidungsanalytischen Modell berechneten jährlichen DCIS-Neuerkrankungen in der Strategie „Kein Screening“ im Vergleich zu beobachteten jährlichen DCIS-Neuerkrankungsfällen vor der Einführung des Brustkrebsfrüherkennungsprogramms in Deutschland aus den Jahren 1999-2004 (32) jeweils pro 100.000 Frauen in Abhängigkeit vom Alter. DCIS - Ductales Carcinoma in situ

In Abbildung 3 sind die Ergebnisse der Modellkalibrierung für die Inzidenz von symptomatisch entdecktem Brustkrebs in der Strategie „Kein Screening“ im Vergleich zur altersspezifischen beobachteten Inzidenz vor Einführung des Brustkrebsfrüherkennungsprogramms (Durchschnittswerte der Daten aus den Jahren 1999-2004) in Deutschland dargestellt. Es ergab sich eine gute Übereinstimmung zwischen den modellierten und den tatsächlich beobachteten Daten (Tabelle 7).

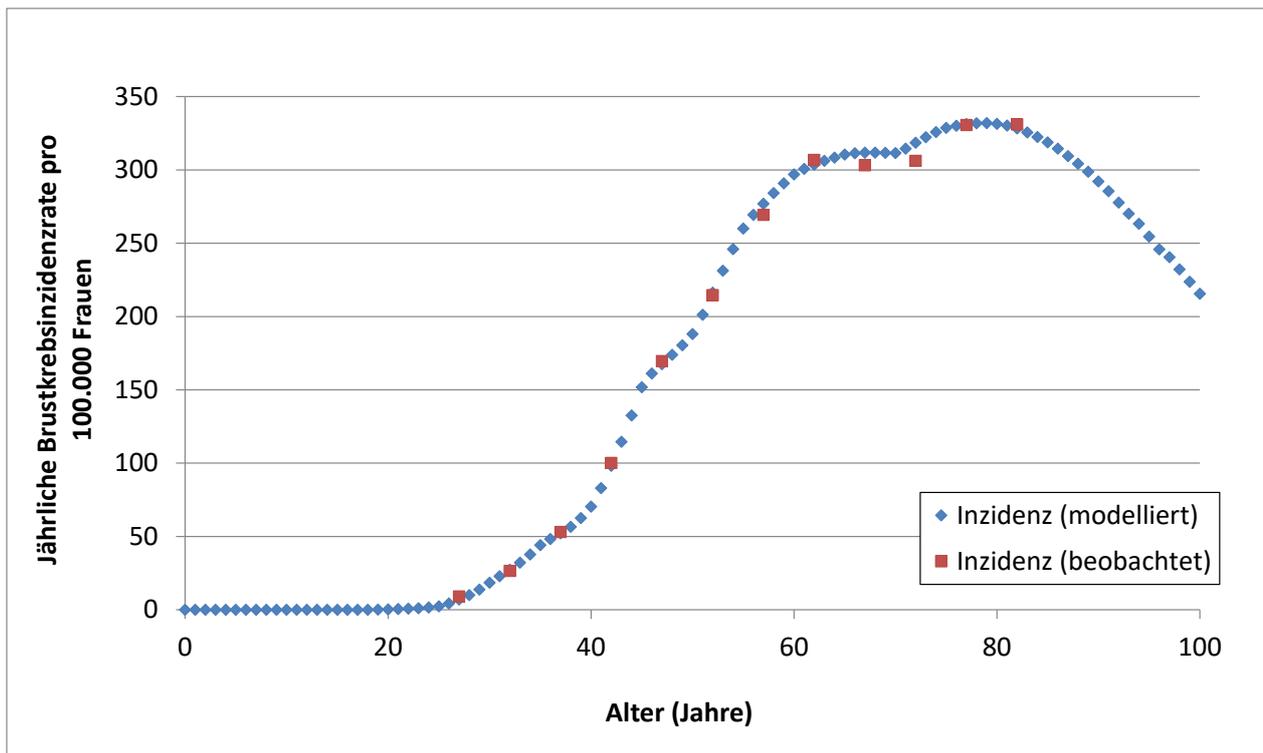


Abbildung 3 Kalibrierungsergebnis: Altersspezifische jährliche Inzidenzrate von symptomatisch entdecktem Brustkrebs pro 100.000 Frauen.

Abgebildet werden die vom entscheidungsanalytischen Modell berechneten Neuerkrankungen in der Strategie „Kein Screening“ im Vergleich zu beobachteten Neuerkrankungsfällen pro Jahr und 100.000 Frauen vor der Einführung des Brustkrebsfrüherkennungsprogramms in Deutschland aus den Jahren 1999-2004 (32) jeweils pro 100.000 Frauen in Abhängigkeit vom Alter.

In Abbildung 4 sind die Ergebnisse der Modellkalibrierung für die Stadienverteilung des initial diagnostizierten Brustkrebs in der Strategie „Kein Screening“ im Vergleich zur beobachteten Stadienverteilung vor Einführung des Brustkrebsfrüherkennungsprogramms (Daten aus den Jahren 2002-2004) in Deutschland dargestellt. Es ergab sich eine gute Übereinstimmung zwischen den modellierten und den tatsächlich beobachteten Daten (Tabelle 7).

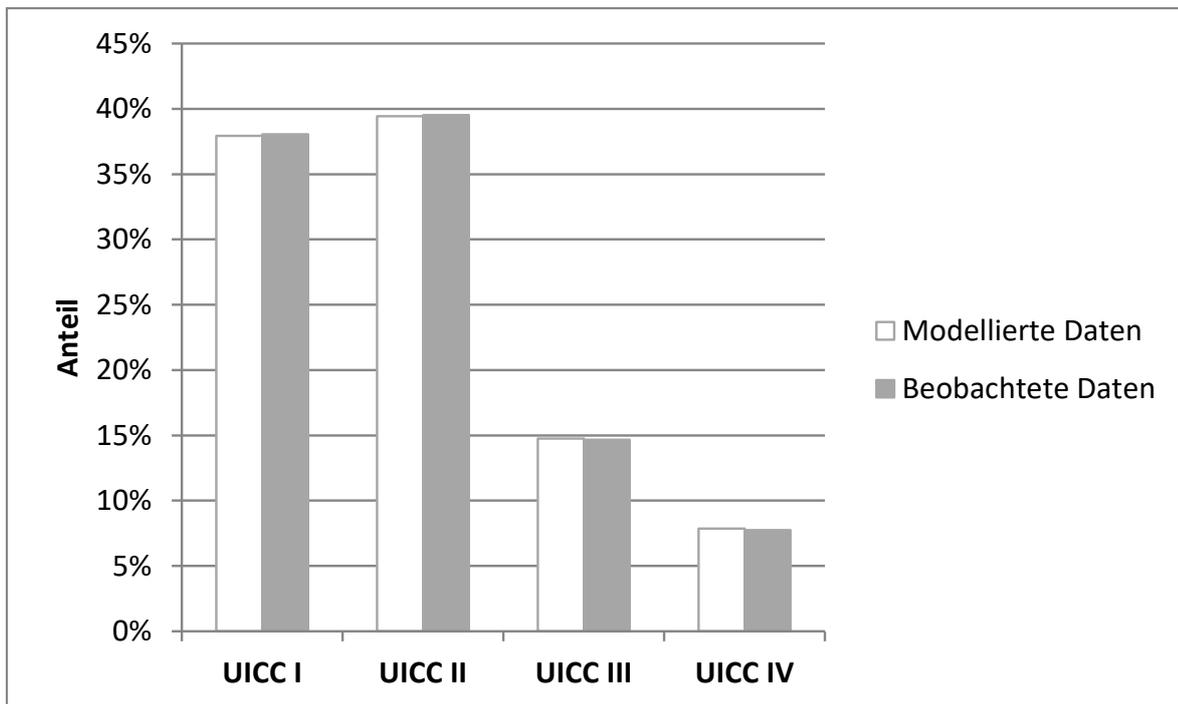


Abbildung 4 Kalibrierungsergebnis: UICC-Stadienverteilung entdeckter Brustkrebsfälle.

Abgebildet wird die vom entscheidungsanalytischen Modell berechnete Anteile von Frauen mit diagnostiziertem Brustkrebs im Stadium UICC I bis IV in der Strategie „Kein Screening“ im Vergleich zu beobachteten Daten vor der Einführung des Darmkrebsfrüherkennungsprogramms in Deutschland (33).

UICC - Union for International Cancer Control classification

5.2. Validierung

In Tabelle 9 werden die vom Modell errechneten Werte für das Lebenszeitrisiko an invasivem Brustkrebs zu erkranken und zu versterben sowie die Stadienverteilung der entdeckten Karzinome in der Referenzstrategie Screening unter der Annahme von 50% Teilnehmerate in einer externen Validierung den beobachteten Daten in Deutschland nach Einführung der Brustkrebsfrüherkennung (Daten aus dem Jahr 2016) gegenübergestellt.

In Abbildung 5 sind die Ergebnisse der externen Validierung der UICC-Stadienverteilung entdeckter Brustkrebsfälle dargestellt. Verglichen werden die vom entscheidungsanalytischen Modell berechnete Anteile von Frauen mit diagnostiziertem Brustkrebs im Stadium UICC I bis IV in der Referenzstrategie „Mammographie, Alter 50-69 Jahre, Intervall: 2 Jahre“ mit beobachteten Daten in Deutschland nach Einführung der Brustkrebsfrüherkennung (Daten aus dem Jahr 2016; RKI 2016 (33)).

Die Teilnahmerate von 50% basiert auf der Beobachtung, dass im Jahr 2018 insgesamt 2.859.139 Frauen von 5.708.761 eingeladenen am Mammographie-Screening-Programm teilnahmen. Das sind rund 50 % der eingeladenen Frauen (38).

Da jedoch in der Realität nicht alle der teilgenommenen Frauen im Alter von 50 Jahren das Mammographie-Screening begonnen haben und regelmäßig im 2-Jahresintervall durchgeführt haben, ist von einer altersabhängigen Teilnahme auszugehen. In weiteren Validierungsanalysen wurden unterschiedliche Annahmen zu durchschnittlichen Teilnahmeraten in Abhängigkeit vom Alter bei Beginn des Screenings durchgeführt. Die Ergebnisse sind im Appendix dargestellt.

Tabelle 9 Ergebnisse der externen Validierung unter Annahme einer Teilnahme am Screening von 50%.

	Modellergebnisse (Teilnahmerate 50%)	Beobachtete Daten	Referenz
Stadienverteilung¹			RKI 2016 (35)
UICC I	0,49	0,41	
UICC II	0,35	0,39	
UICC III	0,11	0,13	
UICC IV	0,05	0,07	
UICC II+	0,51	0,59	
Stadienverteilung in Frauen Alter 50-69J			RKI 2016 (35)
UICC I	0,60	0,51	
UICC II	0,29	0,34	
UICC III	0,08	0,09	
UICC IV	0,03	0,05	
UICC II+	0,40	0,48	
Stadienverteilung in Frauen Alter 50-69J			Jahresbericht 2018 (38)
DCIS+UICC I	0,824	0,786	
UICC II-IV	0,176	0,210	
Lebenszeitrisiko¹			RKI 2016 (35)
Invasiver Brustkrebs	0,108	0,122	
Tod durch invasiven Brustkrebs	0,035	0,036	
Inzidenz¹			RKI 2016 (35)
Invasiver Brustkrebs	0,001294	0,001122	

DCIS - ductales Carcinoma in situ; UICC - UICC - Union for International Cancer Control classification; RKI - Robert Koch Institut; J - Jahre

¹ Die beobachteten Werte sind auch in Tabelle 8 im Kapitel Methoden dargestellt.

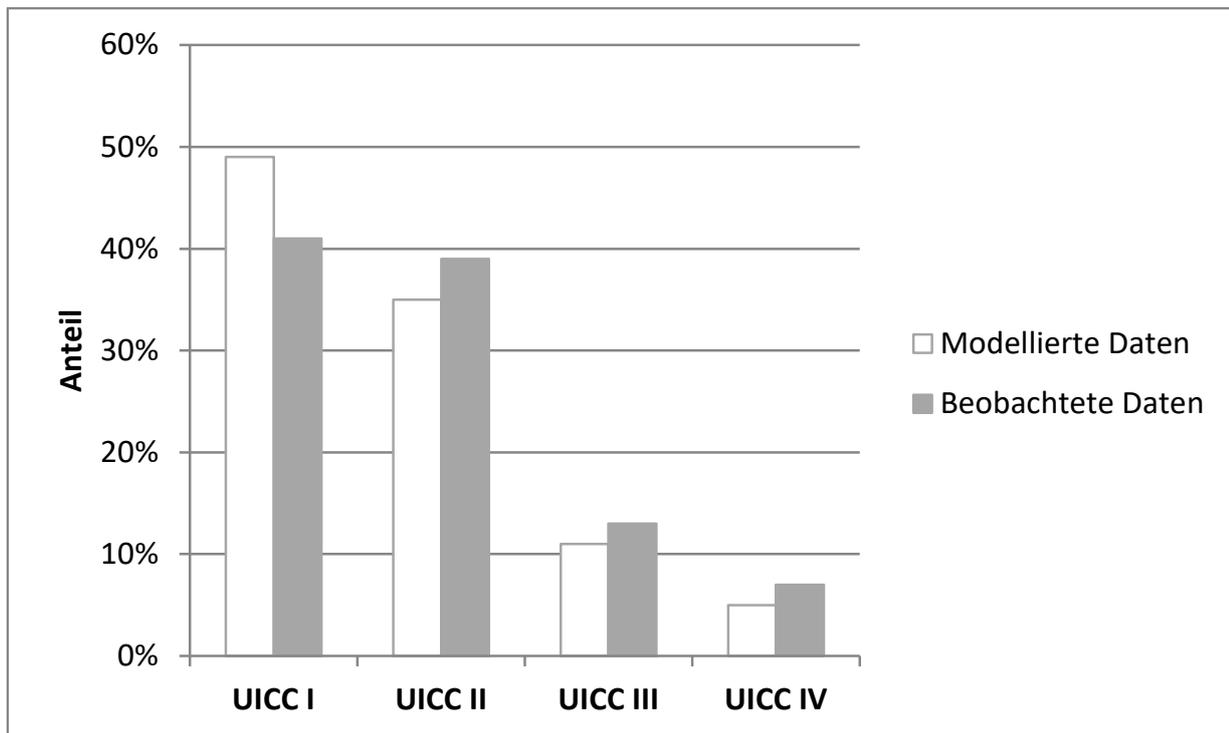


Abbildung 5 Ergebnisse der externen Validierung: UICC-Stadienverteilung entdeckter Brustkrebsfälle.

Abgebildet werden die vom entscheidungsanalytischen Modell berechnete Anteile von Frauen mit diagnostiziertem Brustkrebs im Stadium UICC I bis IV in der Referenzstrategie „Mammographie, Alter 50-69 Jahre, Intervall: 2 Jahre“ unter der Annahme einer durchschnittlichen Teilnehmerate von 50% im Vergleich zu beobachteten Daten in Deutschland nach Einführung der Brustkrebsfrüherkennung (Daten aus dem Jahr 2016; RKI 2016 (35))

5.3. Basisfallanalysen

Die Basisfallanalysen wurden für eine Kohorte von Frauen mit einer regelmäßigen und vollständigen Screeningteilnahme und Compliance bei Abklärung von positiven Befunden und nachfolgender Therapie durchgeführt.

5.3.1. Restlebenserwartung und Lebensqualitätsadjustierte Restlebenserwartung

In Tabelle 10 werden für jede der untersuchten Screeningstrategien die durchschnittliche Restlebenserwartung (in Jahren) sowie die lebensqualitätsadjustierte Restlebenserwartung (in QALY) für eine Kohorte von 45-jährigen Frauen dargestellt, die regelmäßig am Mammographie-Screening teilnehmen (100% Teilnehmerate). Zusätzlich wird die Differenz (Inkrement) zur aktuell etablierten Screeningstrategie „Mammographie alle 2 Jahre im Alter 50 bis 69 Jahre“ sowie zu „kein Screening“ angegeben. Die Strategien sind nach aufsteigender Restlebenserwartung sortiert.

Ohne Mammographie-Screening beträgt die Restlebenserwartung einer Kohorte von hundert 45-jährigen Frauen im Durchschnitt 3848 Jahre und die lebensqualitätsadjustierte Restlebenserwartung 3.310 QALY. Ein Mammographie-Screening erhöht diese durchschnittliche Restlebenserwartung in Abhängigkeit vom Screeningintervall und den Altersgrenzen um durchschnittlich 22 bis 32 Lebensjahre pro 100 Frauen. Die lebensqualitätsadjustierte Restlebenserwartung wird um durchschnittlich 12,5 bis 16 QALYs pro 100 Frauen erhöht.

Abbildung zeigt die gewonnenen Lebensjahre und gewonnenen QALY für jede der verschiedenen Mammographie-Screeningstrategien im Vergleich zu keinem Screening. Der höchste Gewinn an Lebenszeit wird mit dem intensivsten Mammographie-Screening erzielt, d. h. Mammographie im Alter von 45 bis 79 Jahren und dabei jährlich für Frauen unter 50 und zweijährlich für Frauen ab 50 Jahren. Bezieht man die Lebensqualität mit ein, erzielt ein zweijährliches Mammographie-Screening im Alter von 45 bis 74 Jahren die höchste für die Lebensqualität adjustierte Lebenszeit.

Aus Tabelle 10 ist ersichtlich, dass mit dem Absenken des Alters für den Beginn des Mammographie-Screenings ein größerer inkrementeller Nutzen hinsichtlich der gewonnenen Lebenszeit und der für die Lebensqualität adjustierte Lebenszeit erzielt werden kann als mit einem Heraufsetzen des Alters für das Ende des Mammographie-Screenings. So ist einem gegenüber der Referenzstrategie um fünf Jahre früheren Screeningstart (mit 45 Jahren statt 50 Jahren, alle zwei Jahre) ein Zusatznutzen von 3,1 gewonnenen QALY pro 100 Frauen zuzuschreiben. Einer gegenüber der Referenzstrategie um fünf Jahre verlängerten Screeningdauer (bis 74 Jahre statt bis 69 Jahre, alle zwei Jahre) ist ein Zusatznutzen von 0,6 gewonnenen QALY pro 100 Frauen zuzuschreiben. Ein zweijährliches Screening, das sowohl mit 45 Jahren beginnt als auch mit 74 Jahren endet, hat gegenüber der derzeitigen Referenzstrategie einen Gesamtzusatznutzen von 3,5 gewonnenen QALY pro 100 Frauen. Dies entspricht einer NNS von 29 Frauen pro gewonnenem QALY. Aus Tabelle 10 lässt sich ebenfalls ablesen, dass Strategien mit einem zweijährlichen Screening im Alter von 45 bis 49 Jahren eine bessere Nutzen-Schaden-Balance aufweisen als Strategien mit einem jährlichen Screening in dieser Altersperiode. In ähnlicher Weise lässt sich ablesen, dass Strategien mit einem dreijährlichen Screening im Alter ab 70 Jahren eine gleich gute oder bessere Nutzen-Schaden-Balance aufweisen als Strategien mit einem zweijährlichen Screening in dieser Altersperiode.

Tabelle 10 Basisfallanalyse: Restlebenserwartung und für die lebensqualitätsadjustierte Restlebenserwartung pro 100 Frauen.

Strategie	Restlebenserwartung pro 100 Frauen (nach dem 45. Lebensjahr)			Lebensqualitätsadjustierte Restlebenserwartung pro 100 Frauen (nach dem 45. Lebensjahr)		
	Lebensjahre	Inkrementelle Lebensjahre	Inkrementelle Lebensjahre	QALY	Inkrementelle QALY	Inkrementelle QALY
		vs. Kein Screening	vs. Referenz		vs. Kein Screening	vs. Referenz
Kein Screening	3.847,7	---	---	3.310,0	---	---
Screening: Alter 50-69 J, 2 J (Ref)	3.870,0	22,4	---	3.322,5	12,5	---
Screening: Alter 50-69 J, 2 J; 70-74 J, 3 J	3.871,2	23,5	1,1	3.322,9	13,0	0,5
Screening: Alter 50-74 J, 2 J	3.872,5	24,8	2,4	3.323,1	13,1	0,6
Screening: Alter 50-69 J, 2 J; 70-79 J, 3 J	3.872,6	25,0	2,6	3.323,2	13,3	0,8
Screening: Alter 50-79 J, 2 J	3.873,4	25,7	3,3	3.322,9	13,0	0,4
Screening: Alter 45-69 J, 2 J	3.876,0	28,4	6,0	3.325,6	15,6	3,1
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J	3.877,1	29,4	7,0	3.325,0	15,0	2,5
Screening: Alter 45-74 J, 2 J	3.877,7	30,0	7,6	3.326,0	16,0	3,5
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J; 70-74 J, 3 J	3.878,1	30,4	8,1	3.325,4	15,4	2,9
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-74 J, 2 J	3.878,7	31,0	8,6	3.325,4	15,4	2,9
Screening: Alter 45-79 J, 2 J	3.879,0	31,4	9,0	3.325,8	15,8	3,3
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J; 70-79 J, 3 J	3.879,4	31,7	9,3	3.325,6	15,6	3,1
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-79 J, 2 J	3.880,0	32,4	10,0	3.325,2	15,2	2,7

J – Jahre; QALY – qualitätsadjustiertes Lebensjahr (quality-adjusted life year), Ref - Referenzstrategie

Fett gedruckt: die Strategien mit höchstem Nutzenzuwachs hinsichtlich Restlebenserwartung und lebensqualitätsadjustierte Restlebenserwartung.

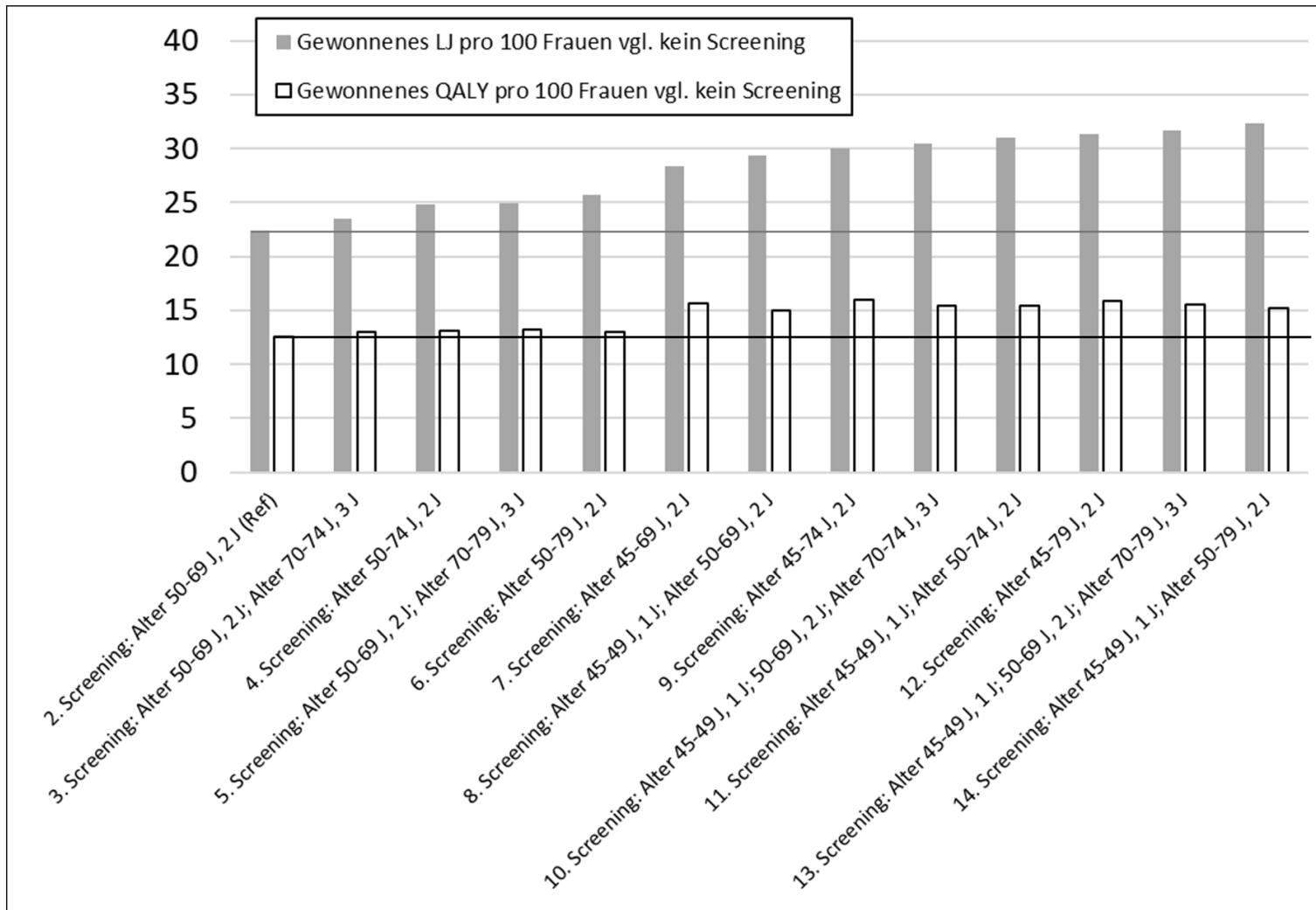


Abbildung 6 Ergebnisse der Basisfallanalyse: Gewonnene Lebensjahre und lebensqualitätsadjustierte Lebensjahre verschiedener Mammographie-Screeningstrategien im Vergleich zu keinem Screening.

J – Jahre; LJ – Lebensjahr; QALY – qualitätsadjustiertes Lebensjahr (quality-adjusted life year); Ref – Referenz; vgl. – verglichen
 Die horizontalen Linien stellen eine Lesehilfe für den Vergleich zur Referenzstrategie dar.

5.3.2. Nutzen und Schaden

Tabelle 11 zeigt die Ergebnisse der Basisfallanalyse im Hinblick auf die durchschnittlichen gesundheitsbezogenen Ereignishäufigkeiten hinsichtlich verschiedener Nutzen- und Schadensendpunkte, die für die verschiedenen evaluierten Screeningstrategien zu erwarten sind.

Im Vergleich zu keinem Screening kann das Lebenszeitrisiko an einem entdeckten Brustkrebs zu versterben mit dem etablierten Mammographie-Screening (Alter: 50-69 Jahre, Intervall: 2 Jahre) bei einer vollständigen und regelmäßigen Teilnahme aller screeningberechtigten Frauen ab 50 Jahren im Durchschnitt von 4,27% auf 3,05% (absolute Reduktion um 1,22%) gesenkt werden. Wird die Altersgrenze für den Beginn des Mammographie-Screenings auf 45 Jahre (Alter: 45-69 Jahre, Intervall: 2 Jahre) herabgesetzt, kann das Lebenszeitrisiko an einem entdeckten Brustkrebs zu versterben auf 2,80% (absolute Reduktion um 1,47% gegenüber keinem Screening) gesenkt werden. Das bedeutet einen Zusatznutzen im Vergleich zur derzeitigen Referenz von absoluten 0,25%, also die Vermeidung eines zusätzlichen brustkrebsbedingten Todesfalles pro 400 gescreenten Frauen. Bleibt die Altersgrenze für den Beginn erhalten und wird die Altersgrenze für das Ende des etablierten Mammographie-Screening angehoben auf 74 Jahre (Alter: 50-74 Jahre, Intervall: 2 Jahre) kann das Lebenszeitrisiko an einem entdeckten Brustkrebs zu versterben ebenfalls auf 2,80% (absolute Reduktion gegenüber keinem Screening um 1,47%) gesenkt werden. Das bedeutet auch für diese Strategie einen Zusatznutzen im Vergleich zur derzeitigen Referenz von absoluten 0,25%, also die Vermeidung eines zusätzlichen brustkrebsbedingten Todesfalles pro 400 gescreenten Frauen. Bleibt die Altersgrenze für den Beginn erhalten und wird die Altersgrenze für das Ende des etablierten Mammographie-Screening angehoben auf 79 Jahre (Alter: 50-79 Jahre, Intervall: 2 Jahre) kann das Lebenszeitrisiko an einem entdeckten Brustkrebs zu versterben auf 2,68% (absolute Reduktion gegenüber keinem Screening um 1,59%) gesenkt werden. Das bedeutet auch für diese Strategie einen Zusatznutzen im Vergleich zur derzeitigen Referenz von absoluten 0,37%, also die Vermeidung eines zusätzlichen brustkrebsbedingten Todesfalles pro 270 gescreenten Frauen.

Den größten Nutzen hinsichtlich einer Reduktion im Lebenszeitrisiko, an einem entdeckten Brustkrebs zu versterben, erzielt ein jährliches Mammographie-Screening im Alter von 45 bis 49 Jahren gefolgt von einem zweijährlichen Mammographie-Screening im Alter von 50 bis 79 Jahren. Unter den untersuchten Screeningstrategien nimmt also der Nutzen gemessen an der Reduktion der Todesfälle durch Brustkrebs mit Intensität und Länge des Mammographie-Screenings zu (Tabelle 11).

Wird die Gesamtanzahl an Screeningbefunden (Mammographien) als potenzieller Schaden (Burden) herangezogen, so ergibt sich die Darstellung in Tabelle 11. Die Anzahl an Mammographien im etablierten Mammographie-Screening (Alter: 50-69 Jahre, Intervall: 2 Jahre) bei einer vollständigen und regelmäßigen Teilnahme aller screeningberechtigter Frauen ab 50

Jahren liegt im Durchschnitt bei 903 pro 100 Frauen. Wird die Altersgrenze für den Beginn des Mammographie-Screenings auf 45 Jahre (Alter: 45-69 Jahre, Intervall: 2 Jahre) herabgesetzt, ist die Gesamtanzahl an Mammographien 1186 pro 100 Frauen. Bleibt die Altersgrenze für den Beginn erhalten und wird die Altersgrenze für das Ende des etablierten Mammographie-Screening angehoben auf 74 Jahre (Alter: 50-74 Jahre, Intervall: 2 Jahre), ist die Gesamtanzahl an Mammographien 1135 pro 100 Frauen. Bleibt die Altersgrenze für den Beginn erhalten und wird die Altersgrenze für das Ende des etablierten Mammographie-Screening angehoben auf 79 Jahre (Alter: 50-79 Jahre, Intervall: 2 Jahre), ist die Gesamtanzahl an Mammographien 1273 pro 100 Frauen. Unter den untersuchten Screeningstrategien nimmt also die Anzahl der Mammographien mit der Intensität und Länge des Mammographie-Screenings zu. Die höchste Anzahl an Mammographien erzielt ein jährliches Mammographie-Screening im Alter von 45 bis 49 Jahren gefolgt von einem zweijährlichen Mammographie-Screening im Alter von 50 bis 79 Jahren mit 1741 Mammographien pro 100 Frauen.

Ein ähnliches Bild stellt sich für andere Schadensendpunkte (Gesamtanzahl positiver Screeningbefunde, Gesamtanzahl falsch-positiver Screeningbefunde und Lebenszeitrisiko für eine Überdiagnose von DCIS und Brustkrebs) dar.

Tabelle 11 Ergebnisse der Basisfallanalyse: Ereignishäufigkeiten verschiedener Nutzen- und Schaden-Parameter

Strategie	Lebenszeit- risiko: diagn. BK	Lebenszeit- risiko: diagn. DCIS	Lebenszeit- risiko: Tod durch BK	Screening- befunde pro 100 Frauen	Positive Screening -befunde pro 100 Frauen	Falsch- positive Screening -befunde pro 100 Frauen	Lebenszeit- risiko: Über- diagnose (DCIS+BK)	NNS um einen BK- bedingten Todesfall zu vermeiden
	(%)	(%)	(%)	(n)	(n)	(n)	(%)	(n)
Kein Screening	11,12	1,01	4,27	0	0	0	0	---
Screening: Alter 50-69 J, 2 J (Ref)	10,78	7,65	3,05	903	98,4	86,7	6,30	81
Screening: Alter 50-74 J, 2 J	10,83	7,71	2,80	1.135	117,7	104,8	6,41	68
Screening: Alter 50-79 J, 2 J	10,89	8,67	2,68	1.273	129,2	115,4	6,55	63
Screening: Alter 45-69 J, 2 J	10,70	7,76	2,80	1.186	136,5	123,1	7,18	68
Screening: Alter 45-74 J, 2 J	10,74	8,70	2,64	1.341	149,4	135,1	7,26	61
Screening: Alter 45-79 J, 2 J	10,83	8,80	2,45	1.548	166,7	151,1	7,46	55
Screening: Alter 50-69 J, 2 J; 70-74 J, 3 J	10,79	7,67	2,94	982	105,0	92,9	6,34	75
Screening: Alter 50-69 J, 2 J; 70-79 J, 3 J	10,86	8,60	2,76	1.126	117,3	104,0	6,49	66
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J; 70-74 J, 3 J	10,72	8,64	2,66	1.457	167,6	153,4	7,29	62
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J; 70-79 J, 3 J	10,79	8,76	2,49	1.597	179,5	164,2	7,46	56
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J	10,70	7,79	2,77	1.379	161,0	147,4	7,24	66
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-74 J, 2 J	10,74	8,71	2,60	1.534	173,9	159,4	7,32	60
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-79 J, 2 J	10,82	8,83	2,41	1.741	191,2	175,4	7,52	54

BK – Brustkrebs; DCIS - ductales Carcinoma in situ; Diagn. – diagnostiziert; J - Jahre, NNS - Number needed to screen; Ref. - Referenzstrategie.

5.3.3. Schaden-Nutzen-Verhältnisse

Für die systematische Darstellung der Verhältnisse zwischen potenziellem Schaden und dem Nutzen von verschiedenen Mammographie Screening-Strategien wurden Effizienzgrenzendiagramme verwendet. In den Abbildungen (Abbildung 7-Abbildung 9) werden Nutzen und Schaden gegenübergestellt und die jeweiligen schrittweise inkrementellen Schaden-Nutzen-Verhältnisse berichtet.

In Abbildung 7 werden für die verschiedenen Mammographie-Screeningstrategien die Anzahl an zusätzlichen Mammographien (Tabelle 11) dem Nutzen hinsichtlich der gewonnenen Lebenserwartung (Tabelle 10) gegenübergestellt. Auf der Effizienz-Grenzlinie liegen die Mammographie-Screeningstrategien, die im Verhältnis von Schaden zu Nutzen gemessen an der Anzahl an Mammographien pro gewonnenes Lebensjahr den Strategien unterhalb der Grenzlinie überlegen sind. Auf der Effizienz-Grenzlinie liegen neben dem etablierten Screening (Mammographie Alter 50-69 J, Screeningintervall: 2 Jahre) die folgenden Screeningstrategien: zweijährliche Mammographie im Alter 45-69 Jahre, zweijährliche Mammographie im Alter 45-74 Jahre, Mammographie im Alter 45-49 jährlich, im Alter 50-69 zweijährlich und im Alter 70-79 dreijährlich, Mammographie im Alter 45-49 jährlich, im Alter 50-79 zweijährlich. Die Strategie zweijährliche Mammographie im Alter 45-79 Jahre wurde knapp erweitert dominiert.

Im Vergleich zum etablierten Mammographie-Screening müssten für den aus dem Herabsetzen der Altersgrenze für den Beginn des Mammographie-Screening auf 45 Jahre (Screening im Alter 45 - 69 Jahren, zweijährlich) resultierenden Nutzen im Durchschnitt 47 zusätzliche Mammographien pro gewonnenes Lebensjahr akzeptiert werden. Im Vergleich zu diesem Screening müsste für ein gleichzeitiges Heraufsetzen der Altersgrenze für das Ende des Mammographie-Screening auf 74 Jahre (Screening im Alter 45 - 74 Jahren, zweijährlich) im Durchschnitt 96 zusätzliche Mammographien pro gewonnenes Lebensjahr in Kauf genommen werden. Durch ein kürzeres Screeningintervall im Alter von 45 bis 49 Jahren und/oder eine Verlängerung des Screenings bis zum Alter von 79 Jahren kann trotz deutlich zunehmender Anzahl an Mammographien nur noch geringfügig der Nutzen hinsichtlich der Lebenserwartung gesteigert werden. Die inkrementellen Schaden-Nutzen-Verhältnisse dieser Strategien sind daher deutlich höher.

Dieses Muster in der Reihenfolge wurde im Allgemeinen auch bei anderen Endpunkten für einen potenziellen Schaden gefunden (siehe Abbildung 8-Abbildung 9).

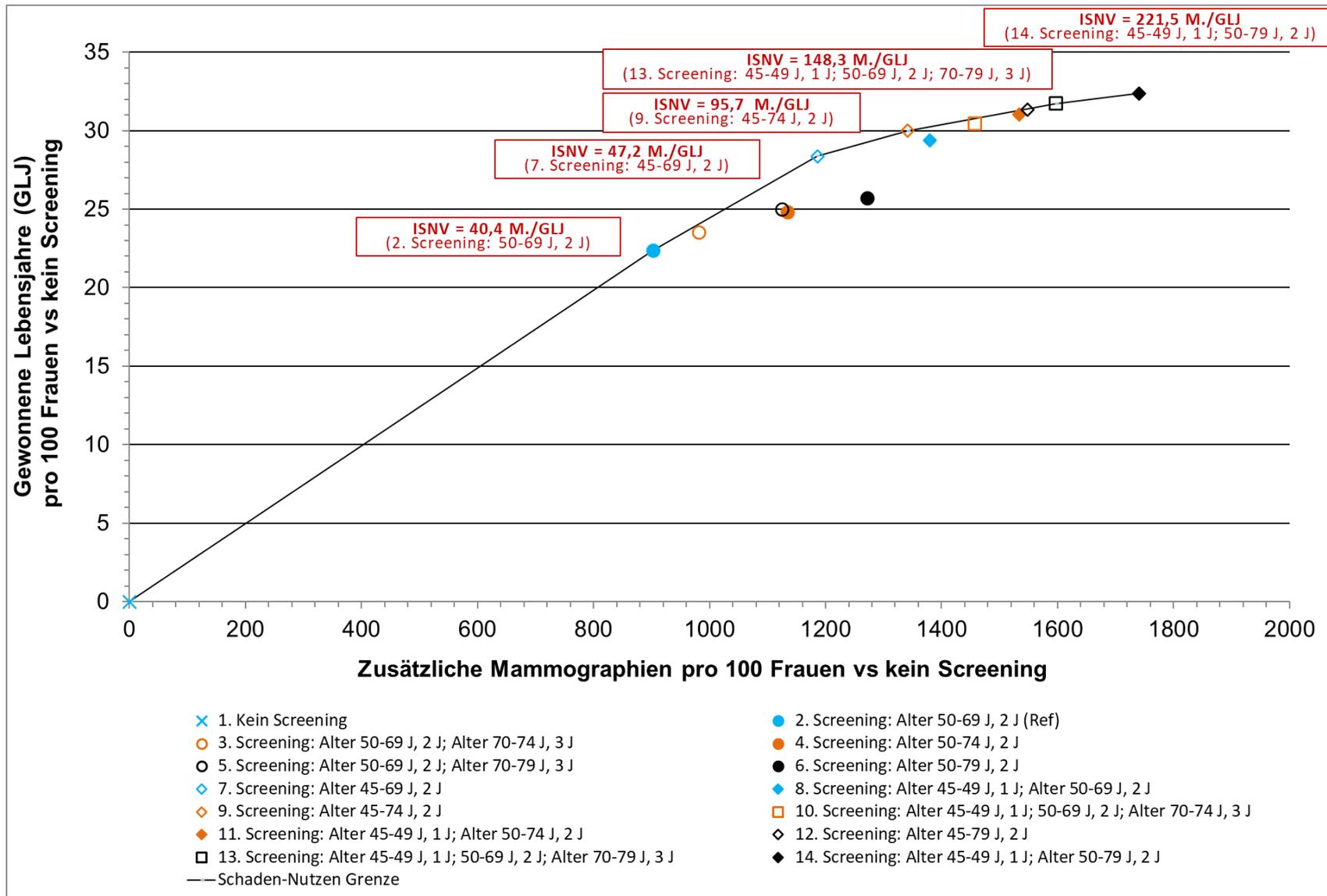


Abbildung 7 Ergebnisse der Basisfallanalyse: Gesamtanzahl an zusätzlichen Mammographien versus gewonnene Lebensjahre.

ISNV - inkrementelles Schaden-Nutzen-Verhältnis; J - Jahr; M./GLJ – Mammographie pro gewonnenes Lebensjahr

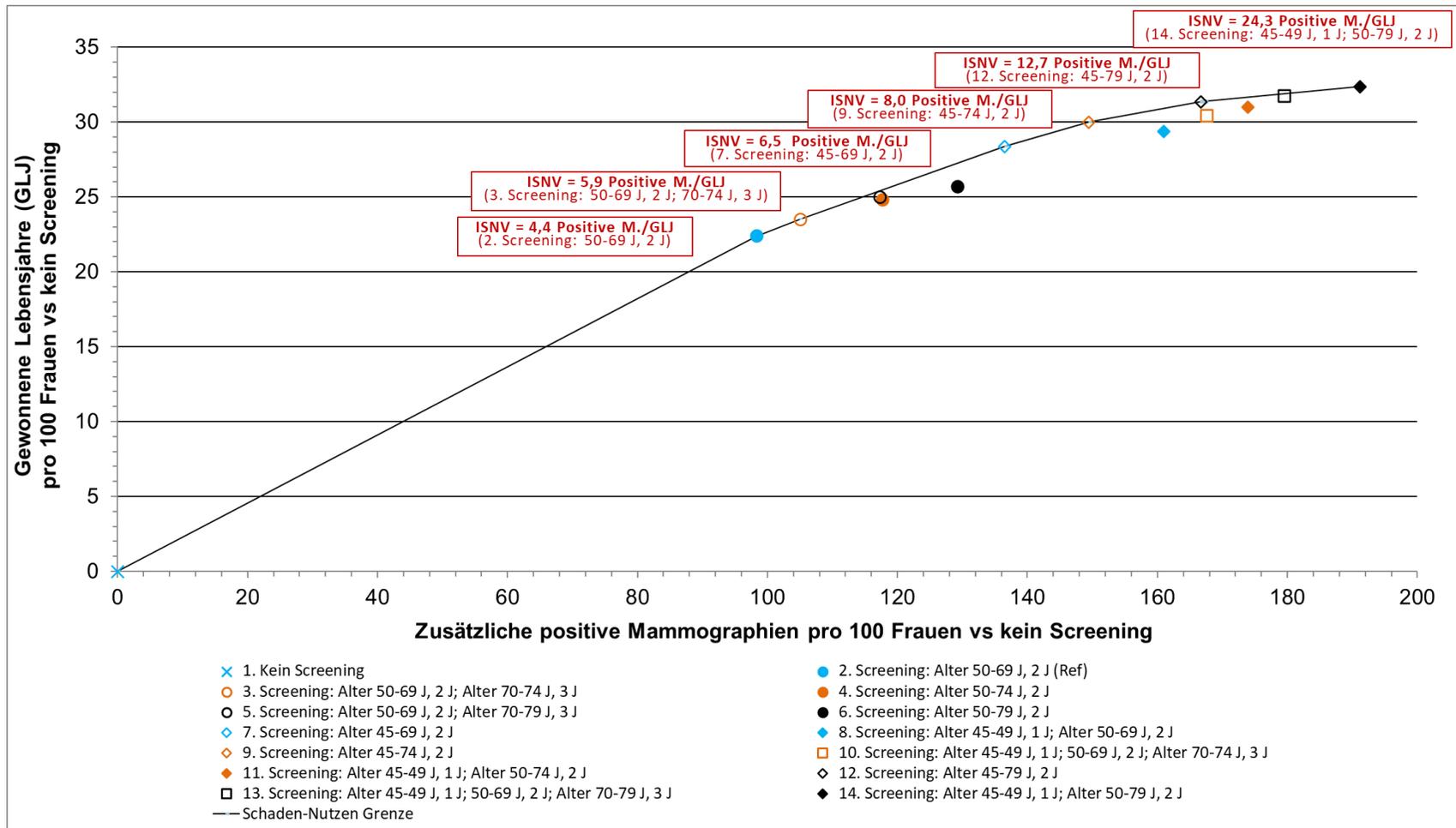


Abbildung 8 Ergebnisse der Basisfallanalyse: Gesamtanzahl an zusätzlichen positiven Mammographien versus gewonnene Lebensjahre.

ISNV - inkrementelles Schaden-Nutzen-Verhältnis; J – Jahr; M/GLJ – Mammographie pro gewonnenes Lebensjahr

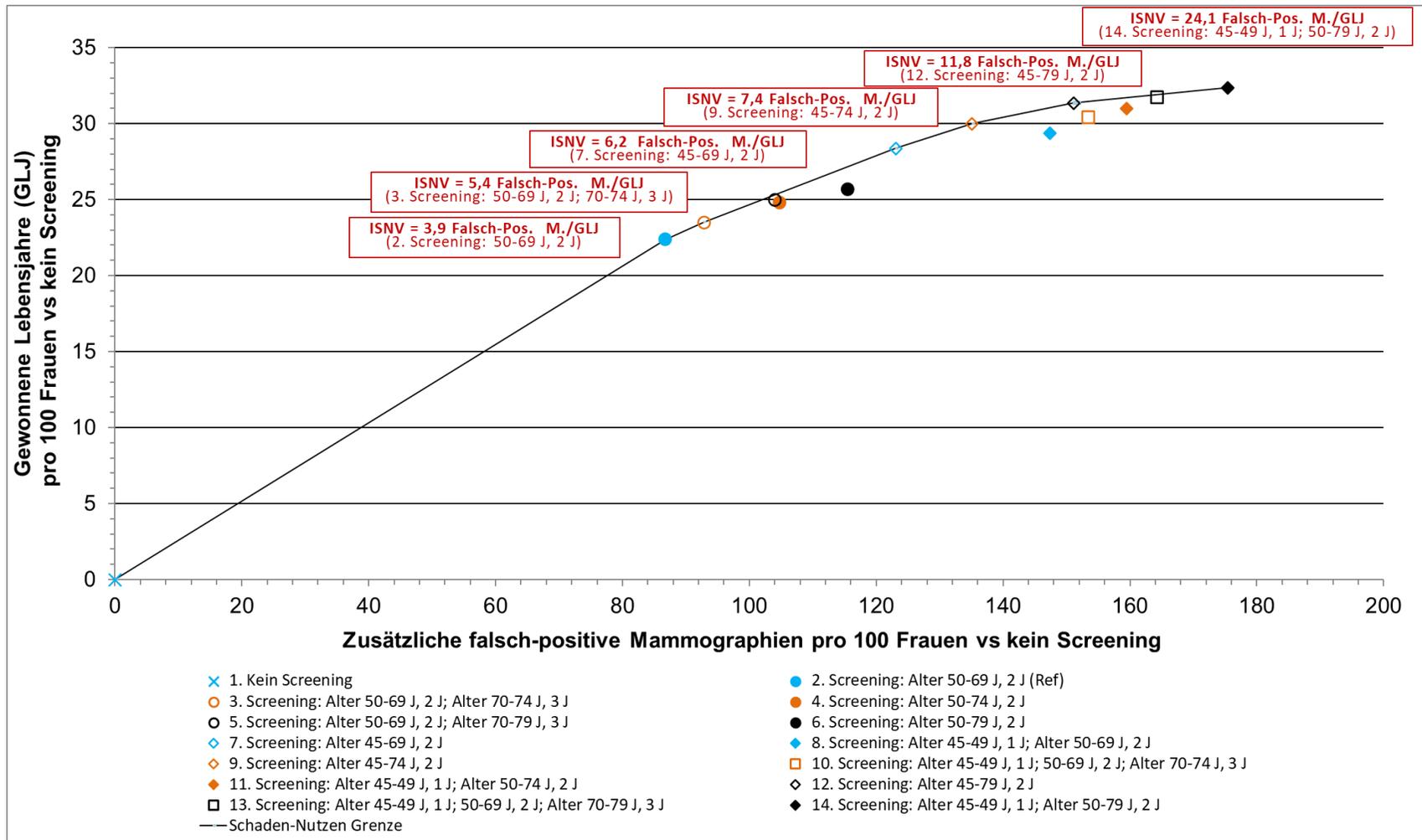


Abbildung 9 Ergebnisse der Basisfallanalyse: Gesamtanzahl an zusätzlichen falsch-positiven Screeningbefunden versus gewonnene Lebensjahre.

ISNV - inkrementelles Schaden-Nutzen-Verhältnis; J – Jahr; M/GLJ – Mammographie pro gewonnenes Lebensjahr

In Abbildung 10 werden für die Screeningstrategien die Gesamtanzahl an zusätzlichen Mammographien dem gesundheitsbezogenen Nutzen hinsichtlich der verhinderten Krebstodesfälle gegenübergestellt. Auf der Effizienzgrenze liegen die Strategien mit einer Mammographie a) zweijährlich im Alter 50-69 Jahren und dreijährlich im Alter 70-74 Jahre, b) zweijährlich im Alter 50-69 Jahren und dreijährlich im Alter 70-79 Jahre, c) zweijährlich im Alter 45-79 Jahre sowie d) jährlich im Alter 45-49 Jahre und zweijährlich im Alter 50-79 Jahre. Das etablierte Mammographie-Screening ist hier rechnerisch gerade eben erweitert dominiert, liegt aber praktisch (fast) auf der Effizienzgrenze.

Auch hier zeigt sich ein ähnliches Muster. Das Herabsetzen der Altersgrenze für den Beginn des Screenings mit 45 Jahren mit gleichzeitigem Heraufsetzen der Altersgrenze für das Ende des Mammographie-Screenings mit 79 Jahren unter Beibehalten des zweijährlichen Screeningintervalls erzielt einen deutlich höheren Nutzen bei akzeptablem Verhältnis zwischen Schaden und Nutzen. Ein intensiveres Screening durch kürzere Intervalle im Alter von 45 bis 49 Jahren erzielt nur geringfügig höheren Nutzen und das inkrementelle Schaden-Nutzen-Verhältnis steigt deutlich an. Dieses Muster in der Reihenfolge wurde im Allgemeinen auch bei anderen Endpunkten für einen potenziellen Schaden gefunden (siehe Abbildung 11- Abbildung 12).

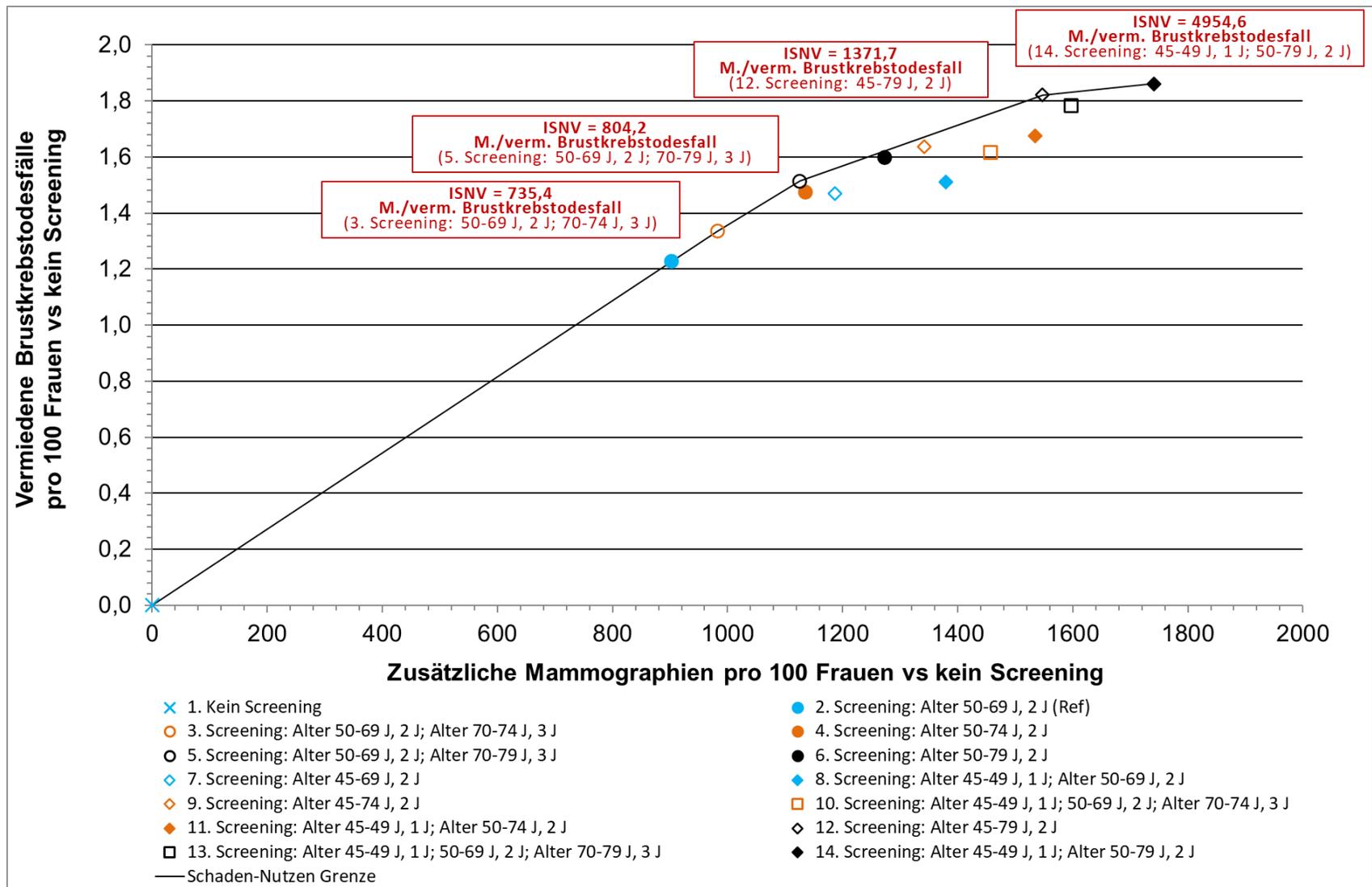


Abbildung 10 Ergebnisse der Basisfallanalyse: Gesamtanzahl an zusätzlichen Mammographien versus verhinderte Krebstodesfälle.

ISNV - inkrementelles Schaden-Nutzen-Verhältnis; J – Jahr; M/verm. – Mammographie pro vermiedenem–

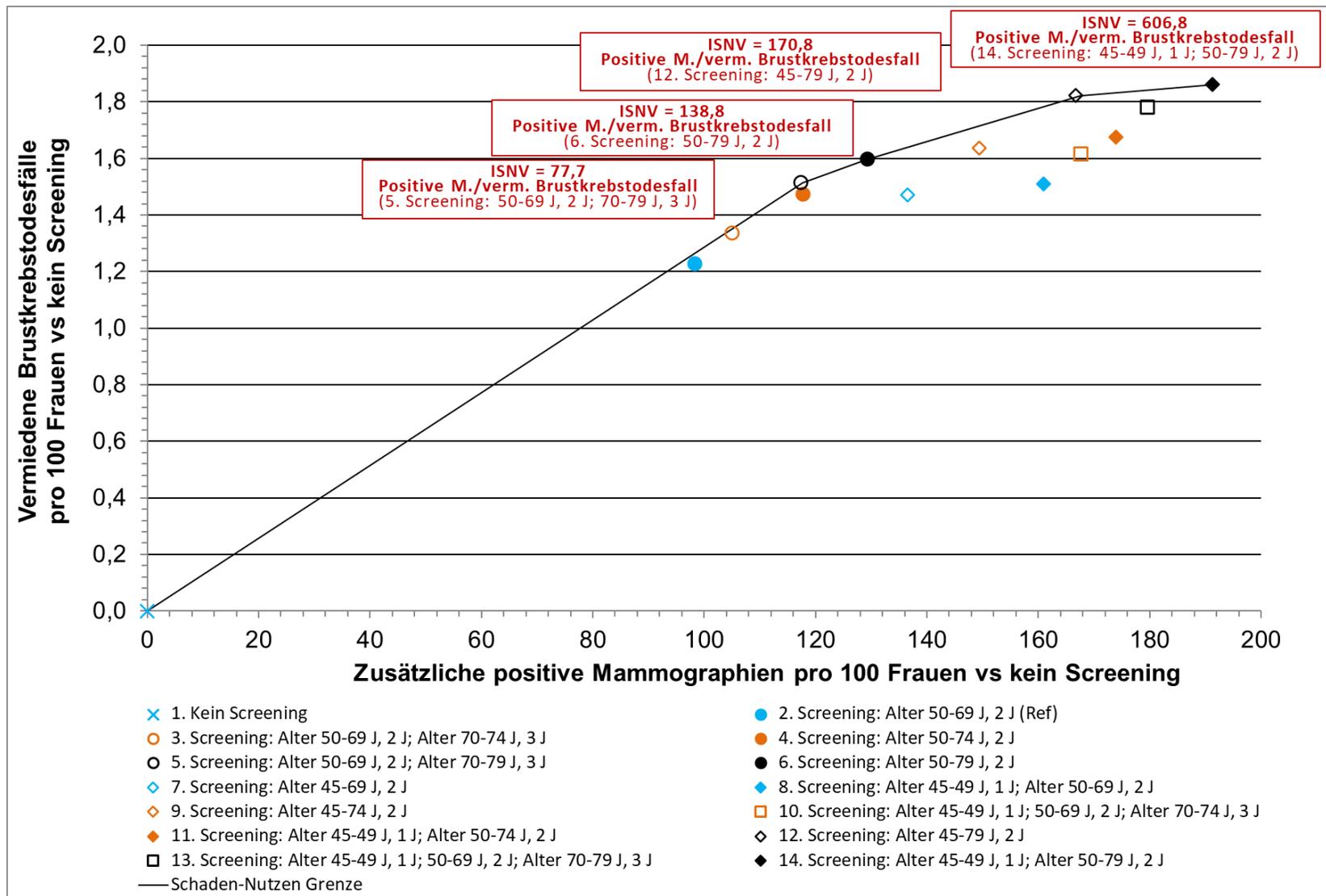


Abbildung 11 Ergebnisse der Basisfallanalyse: Gesamtanzahl an zusätzlichen positiven Mammographien versus verhinderte Krebstodesfälle.

ISNV - inkrementelles Schaden-Nutzen-Verhältnis; J – Jahr; M/verm. – Mammographie pro vermiedenem

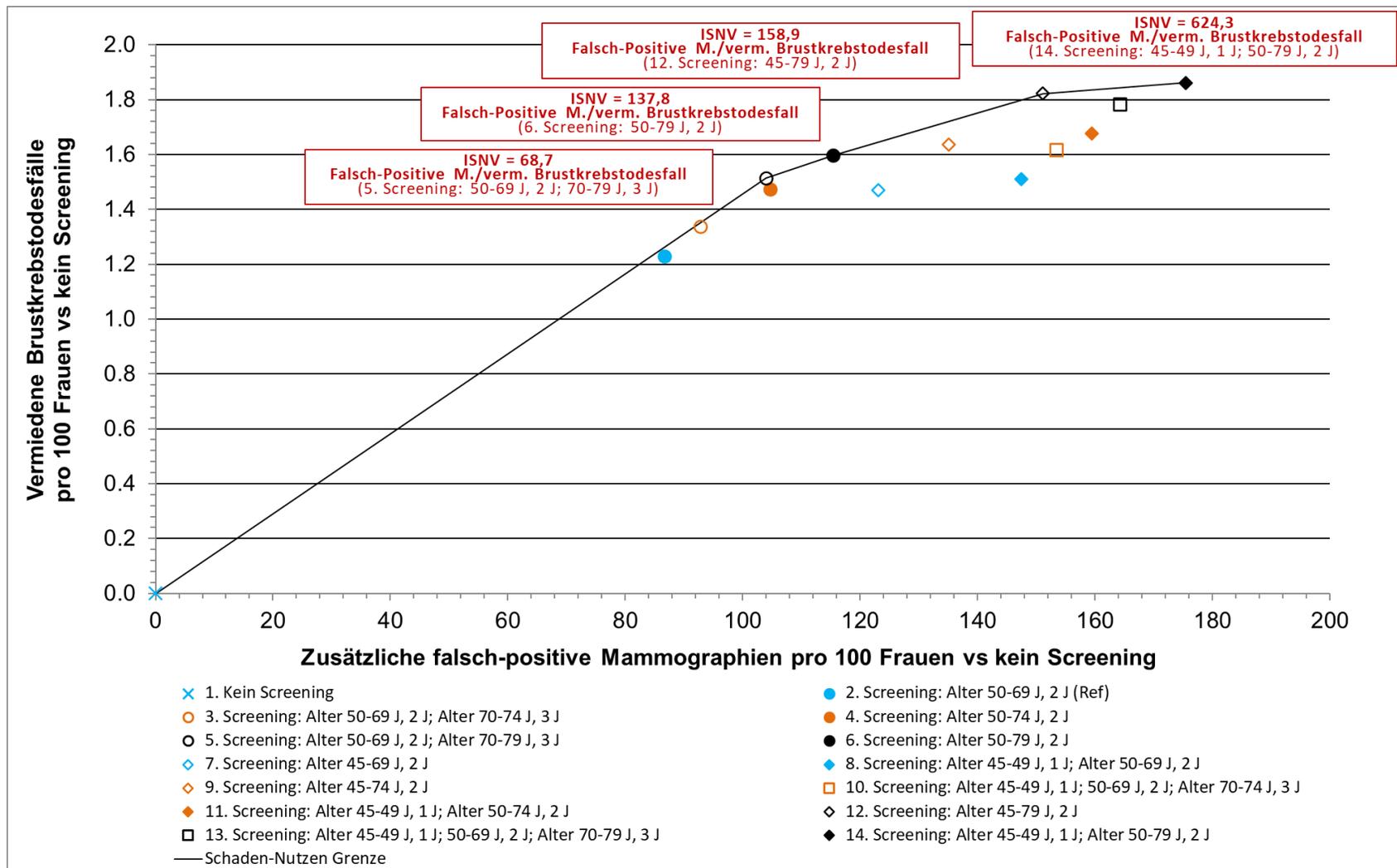


Abbildung 12 Ergebnisse der Basisfallanalyse: Gesamtanzahl an zusätzlichen falsch-positiven Mammographien versus verhinderte Krebstodesfälle.

ISNV - inkrementelles Schaden-Nutzen-Verhältnis; J – Jahr; M/verm. – Mammographie pro vermiedenem

5.4. Sensitivitätsanalysen

In der vorliegenden Entscheidungsanalyse wurden zur Darstellung der Unsicherheit relevante Modellparameter in deterministischen Einweg- und Mehrweg-Sensitivitätsanalysen variiert, um die Robustheit der Ergebnisse aus der Basisfallanalyse zu untersuchen und sensitive Parameter zu identifizieren. In den folgenden Unterkapiteln werden die wichtigsten Ergebnisse zur Auswirkung der Variation der Modellparameter zur Lebensqualität und zur Testgüte der Mammographie dargestellt.

5.4.1. Lebensqualität

Tabelle 12 zeigt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der Auswirkung der Berücksichtigung einzelner und kombinierter Nutzwerte und Nutzwertdekremete für die Lebensqualität in Abhängigkeit vom Alter, Screening, positiven Screeningbefunden sowie der Behandlung von entdeckten DCIS und Brustkrebsfällen auf den Nutzen gemessen in QALY. Die Ergebnisse sind sortiert nach aufsteigender Lebenserwartung (in Lebensjahren).

Die Berücksichtigung der Lebensqualität in Abhängigkeit vom Alter (aufgrund der altersbedingten Komorbidität und damit verbundenen Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands der Frauen) verringerte den zu erwartenden Nutzen gemessen in QALY im Vergleich zur Lebenserwartung deutlich, hatte aber keinen Einfluss auf die Rangfolge der Strategien im Vergleich zum Endpunkt Restlebenserwartung (ohne Berücksichtigung der Lebensqualität).

Die Berücksichtigung der Lebensqualitätsreduktion, die mit einer Teilnahme am Screening, einem positiven Screeningbefund oder einer Behandlung entdeckter DCIS- und Krebsfälle verbunden ist, verringerte den zu erwartenden Nutzen gemessen in QALY im Vergleich zur Lebenserwartung jeweils nur geringfügig, hatte aber Einfluss auf die Rangfolge der Strategien im Vergleich zum Endpunkt Restlebenserwartung (ohne Berücksichtigung der Lebensqualität). Unter ausschließlicher Berücksichtigung der Lebensqualitätsreduktion, die mit einer Teilnahme am Screening einhergeht, stellt sich dasselbe Ranking der Strategien ein wie in der Basisfallanalyse (Tabelle 12).

Die Reduktion in der Lebensqualität mit zunehmendem Alter der Frau hatte den größten Einfluss auf den Endpunkt QALY, d. h. bewirkte die größte relative Differenz zwischen den beiden Nutzenmaßen Restlebenserwartung und lebensqualitätsadjustierte Lebenserwartung (durchschnittliche mittlere relative Reduktion um 14%). Die Auswirkung des Screenings selbst, eines positiven Befundes beim Screening oder auch die negativen Auswirkungen aufgrund der Behandlung eines entdeckten DCIS oder Brustkrebsfalles waren im Vergleich dazu sehr gering (durchschnittliche mittlere relative Reduktion um weniger als 1%). Die QALY-Verluste waren bei den Screeningstrategien mit einem zweijährlichen Screeningintervall, gegenüber denen mit einem jährlichen Screeningintervall, bei Frauen unter 50 Jahren deutlich geringer, da bei

Letzteren die Zahl der falsch-positiven Ergebnisse im Verhältnis zum Nutzen höher war als beim zweijährlichen Screening. Ähnlich verhielt es sich bei einem dreijährlichen gegenüber einem zweijährlichen Screeningintervall bei Frauen ab einem Alter von 70 Jahren. In allen Screeningstrategien wurde im Vergleich zu keinem Screening konsistent ein Gewinn an QALYs erzielt. Dieser Gewinn fiel jedoch deutlich geringer aus, wenn gleichzeitig die Nutzwerte für die Lebensqualität in Abhängigkeit vom Alter sehr niedrig, sowie die Nutzwertdekremente sehr hoch waren wie in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13 zeigt die Auswirkung der Variation der Lebensqualität insgesamt auf den Nutzen gemessen in QALY. In dieser Mehrweg-Sensitivitätsanalyse wurden gleichzeitig die Nutzwerte für die Lebensqualität in Abhängigkeit vom Alter (altersspezifische Lebensqualität) und die relativen Nutzwertdekremente für die Gesundheitszustände entdeckter DCIS- und Krebsfälle erhöht (bzw. reduziert), während die Nutzwertdekremente für die Teilnahme am Screening und für einen positiven Screeningbefund reduziert (bzw. erhöht) wurden.

Die Ergebnisse weiterer Sensitivitätsanalysen zur Lebensqualität sind im Appendix tabellarisch dargestellt (Appendix 9.2.)

Tabelle 12 Sensitivitätsanalyse: Auswirkung der Lebensqualität bei Alter, Screening, positivem Screeningbefund und Behandlung von entdeckten DCIS- und Brustkrebsfällen auf den Nutzen (pro 100 Frauen).

Strategie	Lebensqualität (Nutzwerte) adjustiert für										
	Lebens- jahre	Alter		Screening		Screening, positive Befunde		Screening, positive Befunde, DCIS- / Brustkrebs		Screening, positive Befunde, DCIS-/Brustkrebs, Alter (Basisfallanalyse)	
		QALY	Rel. Diff. (%)	QALY	Rel. Diff. (%)	QALY	Rel. Diff. (%)	QALY	Rel. Diff. (%)	QALY	Rel. Diff. (%)
Kein Screening	3.847,7	3.319,6	13,72	3.847,7	0	3.847,7	0	3.836,3	0,30	3.310,0	13,98
Screening: Alter 50-69 J, 2 J (Ref)	3.870,0	3.338,2	13,74	3.863,3	0,18	3.862,4	0,20	3.851,9	0,47	3.322,5	14,15
Screening: Alter 50-69 J, 2 J; 70-74 J, 3 J	3.871,2	3.339,2	13,74	3.863,8	0,19	3.862,8	0,22	3.852,5	0,48	3.322,9	14,16
Screening: Alter 50-74 J, 2 J	3.872,5	3.340,2	13,74	3.863,9	0,22	3.862,9	0,25	3.852,7	0,51	3.323,1	14,19
Screening: Alter 50-69 J, 2 J; 70-79 J, 3 J	3.872,6	3.340,4	13,75	3.864,2	0,22	3.863,1	0,25	3.852,9	0,51	3.323,2	14,19
Screening: Alter 50-79 J, 2 J	3.873,4	3.341,0	13,75	3.863,8	0,25	3.862,6	0,28	3.852,6	0,54	3.322,9	14,21
Screening: Alter 45-69 J, 2 J	3.876,0	3.343,3	13,75	3.867,1	0,23	3.865,9	0,26	3.855,8	0,52	3.325,6	14,20
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J	3.877,1	3.344,2	13,75	3.866,7	0,27	3.865,2	0,31	3.855,2	0,56	3.325,0	14,24
Screening: Alter 45-74 J, 2 J	3.877,7	3.344,6	13,75	3.867,6	0,26	3.866,2	0,30	3.856,3	0,55	3.326,0	14,23
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J; 70-74 J, 3 J	3.878,1	3.345,0	13,75	3.867,2	0,28	3.865,6	0,32	3.855,7	0,58	3.325,4	14,25
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-74 J, 2 J	3.878,7	3.345,5	13,75	3.867,1	0,30	3.865,5	0,34	3.855,8	0,59	3.325,4	14,27
Screening: Alter 45-79 J, 2 J	3.879,0	3.345,7	13,75	3.867,4	0,30	3.865,9	0,34	3.856,2	0,59	3.325,8	14,26
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J; 70-79 J, 3 J	3.879,4	3.346,1	13,75	3.867,4	0,31	3.865,7	0,35	3.856,0	0,60	3.325,6	14,28
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-79 J, 2 J	3.880,0	3.346,6	13,75	3.867,0	0,34	3.865,2	0,38	3.855,6	0,63	3.325,2	14,30

J – Jahr; QALY - qualitätsadjustiertes Lebensjahr (quality-adjusted life year); Ref. – Referenzstrategie; Rel. Diff. - relative Differenz im Vergleich zu Lebensjahren

Tabelle 13 Sensitivitätsanalyse: Auswirkung der gleichzeitigen Erhöhung bzw. Reduktion der Lebensqualität um relative 5 % auf den Nutzen gemessen in lebensqualitätsadjustierte Lebenserwartung (pro 100 Frauen).

Strategie	Basisfallanalyse			Lebensqualitätsdaten um relative 5%			
	Lebensjahre	QALY	Rel. Diff. (%)	erhöht QALY	erhöht Rel. Diff. (%)	reduziert QALY	reduziert Rel. Diff. (%)
Kein Screening	3.847,7	3.310,0	13,98	3.480,4	9,55	3.137,2	18,47
Screening: Alter 50-69 J, 2 J (Ref)	3.870,0	3.322,5	14,15	3.494,1	9,71	3.139,8	18,87
Screening: Alter 50-69 J, 2 J; 70-74 J, 3 J	3.871,2	3.322,9	14,16	3.494,6	9,73	3.140,1	18,89
Screening: Alter 50-74 J, 2 J	3.872,5	3.323,1	14,19	3.494,8	9,75	3.140,0	18,91
Screening: Alter 50-69 J, 2 J; 70-79 J, 3 J	3.872,6	3.323,2	14,19	3.495,0	9,75	3.140,1	18,92
Screening: Alter 50-79 J, 2 J	3.873,4	3.322,9	14,21	3.494,7	9,78	3.139,7	18,94
Screening: Alter 45-69 J, 2 J	3.876,0	3.325,6	14,20	3.497,5	9,77	3.140,6	18,97
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J	3.877,1	3.325,0	14,24	3.496,9	9,80	3.139,8	19,02
Screening: Alter 45-74 J, 2 J	3.877,7	3.326,0	14,23	3.498,0	9,79	3.140,8	19,00
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J; 70-74 J, 3 J	3.878,1	3.325,4	14,25	3.497,4	9,82	3.140,0	19,03
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-74 J, 2 J	3.878,7	3.325,4	14,27	3.497,4	9,83	3.139,9	19,05
Screening: Alter 45-79 J, 2 J	3.879,0	3.325,8	14,26	3.497,9	9,83	3.140,3	19,04
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J; 70-79 J, 3 J	3.879,4	3.325,6	14,28	3.497,7	9,84	3.139,9	19,06
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-79 J, 2 J	3.880,0	3.325,2	14,30	3.497,3	9,87	3.139,5	19,09

J – Jahr; QALY – qualitätsadjustiertes Lebensjahr (quality-adjusted life year); Ref. – Referenzstrategie; Rel. Diff.- relative Differenz im Vergleich zu Lebensjahren

5.4.1. Testgüte

Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Auswirkung einer Variation der falsch-negativen Rate (1-Sensitivität) der Mammographie um relative 20% auf selektierte Nutzen- und Schadensparameter. Die Erhöhung oder Reduktion der falsch-negativen Rate der Mammographie hatte nur eine geringe Auswirkung auf den Nutzen gemessen an verhinderten Brustkrebstodesfällen pro 100 Frauen und den potenziellen Schaden gemessen an positiven Befunden. Die relative Differenz für die selektierten Nutzen- und Schadenparameter im Vergleich zu den Ergebnissen in der Basisfallanalyse lag unter 3,2% für die verhinderten Todesfälle und unter 0,18% für positive Befunde.

Tabelle 15 zeigt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Auswirkung einer Variation der falsch-positiven Rate (1-Spezifität) der Mammographie um relative 20% auf selektierte Nutzen- und Schadensparameter. Die relative Differenz für die selektierten Nutzen- und Schadenparameter im Vergleich zu den Ergebnissen in der Basisfallanalyse lag bei 17,6-18,3% für die verhinderten Todesfälle und bei 20% für positive Befunde. Die Erhöhung oder Reduktion der falsch-positiven Rate der Mammographie hatte eine deutliche Auswirkung auf den Nutzen gemessen an verhinderte Brustkrebstodesfälle pro 100 Frauen und auf den potenziellen Schaden gemessen an positiven (und falsch-positiven) Befunden.

Die Variation der falsch-negativen Rate zeigte relativ geringe Auswirkungen auf die Schaden-Nutzen Verhältnisse (Abbildung 13 und Abbildung 14). Das Ranking der Strategien blieb unverändert im Vergleich zur Basisfallanalyse und die ISNV der einzelnen nicht-dominierten Strategien auf der Effizienzgrenzenlinie veränderten sich nur in geringem Ausmaß.

Die Variation der falsch-positiven Rate zeigte nur geringe Auswirkungen auf die Schaden-Nutzen Verhältnisse (Abbildung 15 und Abbildung 16). Das Ranking der Strategien blieb unverändert im Vergleich zur Basisfallanalyse. In der Sensitivitätsanalyse zur Testgüte mit erhöhter falsch-positiven Rate (Abbildung 15) waren die inkrementellen Schaden-Nutzen-Verhältnisse im Vergleich zu den ISNV in der Basisfallanalyse etwas höher, während bei reduzierter falsch-positiven Rate (Abbildung 16) die ISNV im Vergleich zur Basisfallanalyse etwas niedriger ausfielen.

Tabelle 14 Sensitivitätsanalyse: Auswirkung der Variation der falsch-negativen Rate der Mammographie auf selektierte Nutzen- und Schadenparameter (pro 100 Frauen).

Strategie	Basisfall		Falsch-negative Rate um relativ 20% erhöht			Falsch-negative Rate um relativ 20% reduziert				
	Verhinderte Todesfälle pro 100 Frauen (n)	Positive Befunde pro 100 Frauen (n)	Verhinderte Todesfälle pro 100 Frauen (n)	Positive Befunde pro 100 Frauen (n)	Rel. Diff. Verhinderte Todesfälle (%)	Rel. Diff. Positive Befunde (%)	Verhinderte Todesfälle pro 100 Frauen (n)	Positive Befunde pro 100 Frauen (n)	Rel. Diff. Verhinderte Todesfälle (%)	Rel. Diff. Positive Befunde (%)
Kein Screening	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Screening: Alter 50-69 J, 2 J (Ref)	1,23	98	1,19	98	-2,80	-0,15	1,26	98	2,67	0,14
Screening: Alter 50-69 J, 2 J; 70-74 J, 3 J	1,34	105	1,30	105	-2,82	-0,16	1,37	105	2,69	0,15
Screening: Alter 50-74 J, 2 J	1,47	118	1,43	118	-2,68	-0,15	1,51	118	2,56	0,14
Screening: Alter 50-69 J, 2 J; 70-79 J, 3 J	1,51	117	1,47	117	-2,81	-0,17	1,55	117	2,69	0,16
Screening: Alter 50-79 J, 2 J	1,60	129	1,56	129	-2,62	-0,15	1,64	129	2,50	0,14
Screening: Alter 45-69 J, 2 J	1,47	137	1,42	136	-3,16	-0,14	1,51	137	3,00	0,13
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J	1,51	161	1,46	161	-2,99	-0,11	1,55	161	2,80	0,11
Screening: Alter 45-74 J, 2 J	1,64	149	1,59	149	-3,05	-0,14	1,68	150	2,90	0,13
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J; 70-74 J, 3 J	1,62	168	1,57	167	-2,99	-0,12	1,66	168	2,81	0,11
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-74 J, 2 J	1,68	174	1,63	174	-2,90	-0,12	1,72	174	2,73	0,11
Screening: Alter 45-79 J, 2 J	1,82	167	1,77	167	-2,93	-0,14	1,87	167	2,79	0,13
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J; 70-79 J, 3 J	1,78	180	1,73	179	-2,97	-0,13	1,83	180	2,80	0,12
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-79 J, 2 J	1,86	191	1,81	191	-2,80	-0,12	1,91	191	2,64	0,11

J – Jahr; Ref. – Referenzstrategie; Rel. Diff. – relative Differenz im Vergleich zu den Ergebnissen in der Basisfallanalyse

Tabelle 15 Sensitivitätsanalyse: Auswirkung der Variation der falsch-positiven Rate der Mammographie auf Nutzen- und Schadenparameter (pro 100 Frauen).

Strategie	Basisfall		Falsch-positive Rate um relativ 20% erhöht				Falsch-positive Rate um relativ 20% reduziert			
	Verhinderte Todesfälle pro 100 Frauen (n)	Positive Befunde pro 100 Frauen (n)	Verhinderte Todesfälle pro 100 Frauen (n)	Positive Befunde pro 100 Frauen (n)	Rel. Diff. Verhinderte Todesfälle (%)	Rel. Diff. Positive Befunde (%)	Verhinderte Todesfälle pro 100 Frauen (n)	Positive Befunde pro 100 Frauen (n)	Rel. Diff. Verhinderte Todesfälle (%)	Rel. Diff. Positive Befunde (%)
Kein Screening	0	0	0	0			0	0		
Screening: Alter 50-69 J, 2 J (Ref)	98	87	116	104	17,6	20,0	81	69	-17,6	-20,0
Screening: Alter 50-69 J, 2 J; 70-74 J, 3 J	105	93	124	111	17,7	20,0	86	74	-17,7	-20,0
Screening: Alter 50-74 J, 2 J	118	105	139	126	17,8	20,0	97	84	-17,8	-20,0
Screening: Alter 50-69 J, 2 J; 70-79 J, 3 J	117	104	138	125	17,7	20,0	96	83	-17,7	-20,0
Screening: Alter 50-79 J, 2 J	129	115	152	139	17,9	20,0	106	92	-17,9	-20,0
Screening: Alter 45-69 J, 2 J	137	123	161	148	18,0	20,0	112	98	-18,0	-20,0
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J	161	147	190	177	18,3	20,0	132	118	-18,3	-20,0
Screening: Alter 45-74 J, 2 J	149	135	176	162	18,1	20,0	122	108	-18,1	-20,0
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J; 70-74 J, 3 J	168	153	198	184	18,3	20,0	137	123	-18,3	-20,0
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-74 J, 2 J	174	159	206	191	18,3	20,0	142	128	-18,3	-20,0
Screening: Alter 45-79 J, 2 J	167	151	197	181	18,1	20,0	137	121	-18,1	-20,0
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J; 70-79 J, 3 J	180	164	212	197	18,3	20,0	147	131	-18,3	-20,0
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-79 J, 2 J	191	175	226	211	18,3	20,0	156	140	-18,3	-20,0

J – Jahr; Ref. – Referenzstrategie; Rel. Diff. – relative Differenz im Vergleich zu den Ergebnissen in der Basisfallanalyse

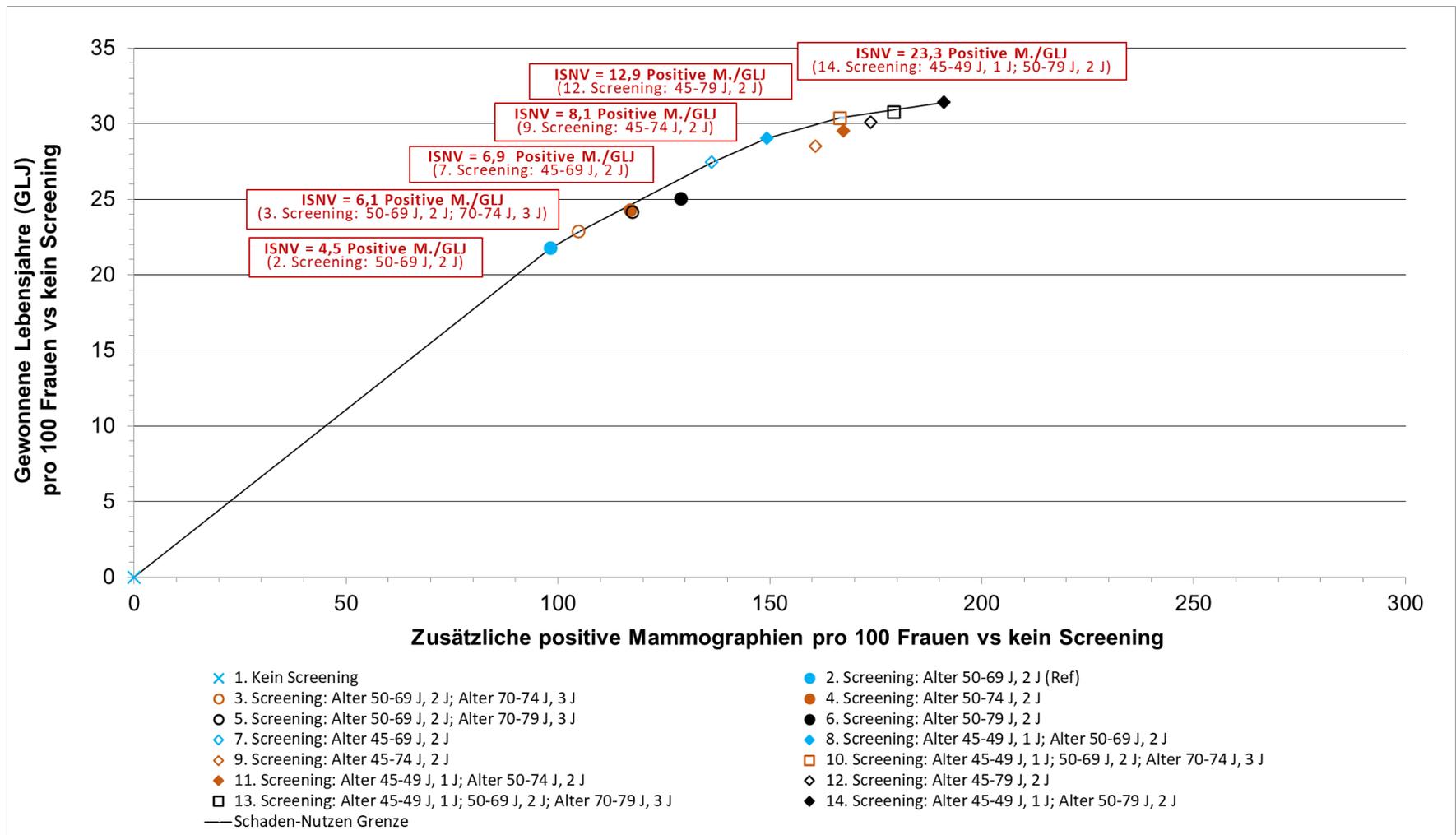


Abbildung 13 Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zur Testgüte: Gesamtanzahl an zusätzlichen positiven Mammographien versus gewonnene Lebensjahre bei einer um relative 20% erhöhte falsch-negativen Rate der Mammographie.

ISNV - inkrementelles Schaden-Nutzen-Verhältnis; J – Jahr; M/GLJ – Mammographie pro gewonnenes Lebensjahr

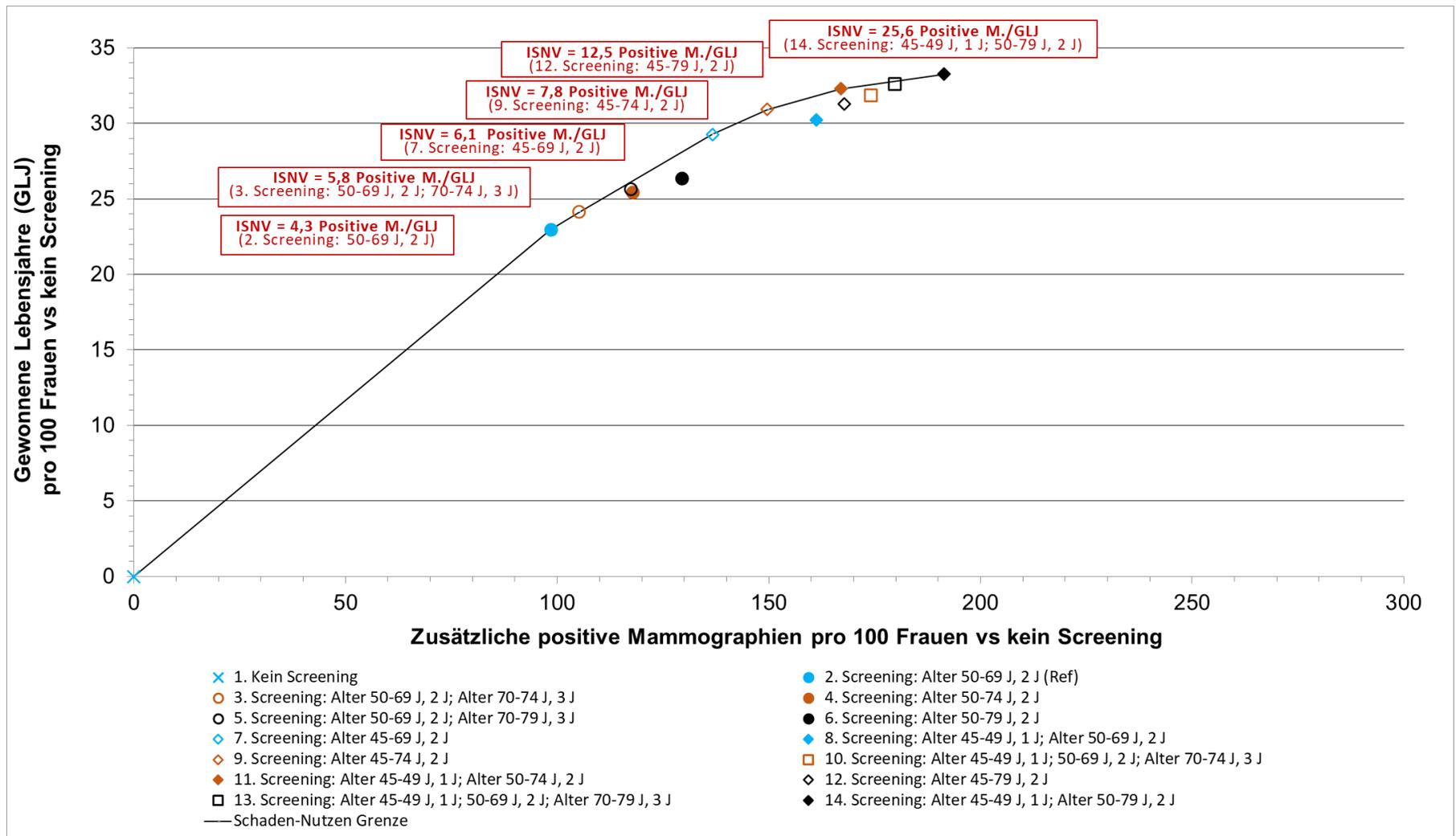


Abbildung 14 Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zur Testgüte: Gesamtanzahl an zusätzlichen positiven Mammographien versus gewonnene Lebensjahre bei einer um relative 20% reduzierte falsch-negativen Rate der Mammographie.

ISNV - inkrementelles Schaden-Nutzen-Verhältnis; J – Jahr; M/GLJ – Mammographie pro gewonnenes Lebensjahr

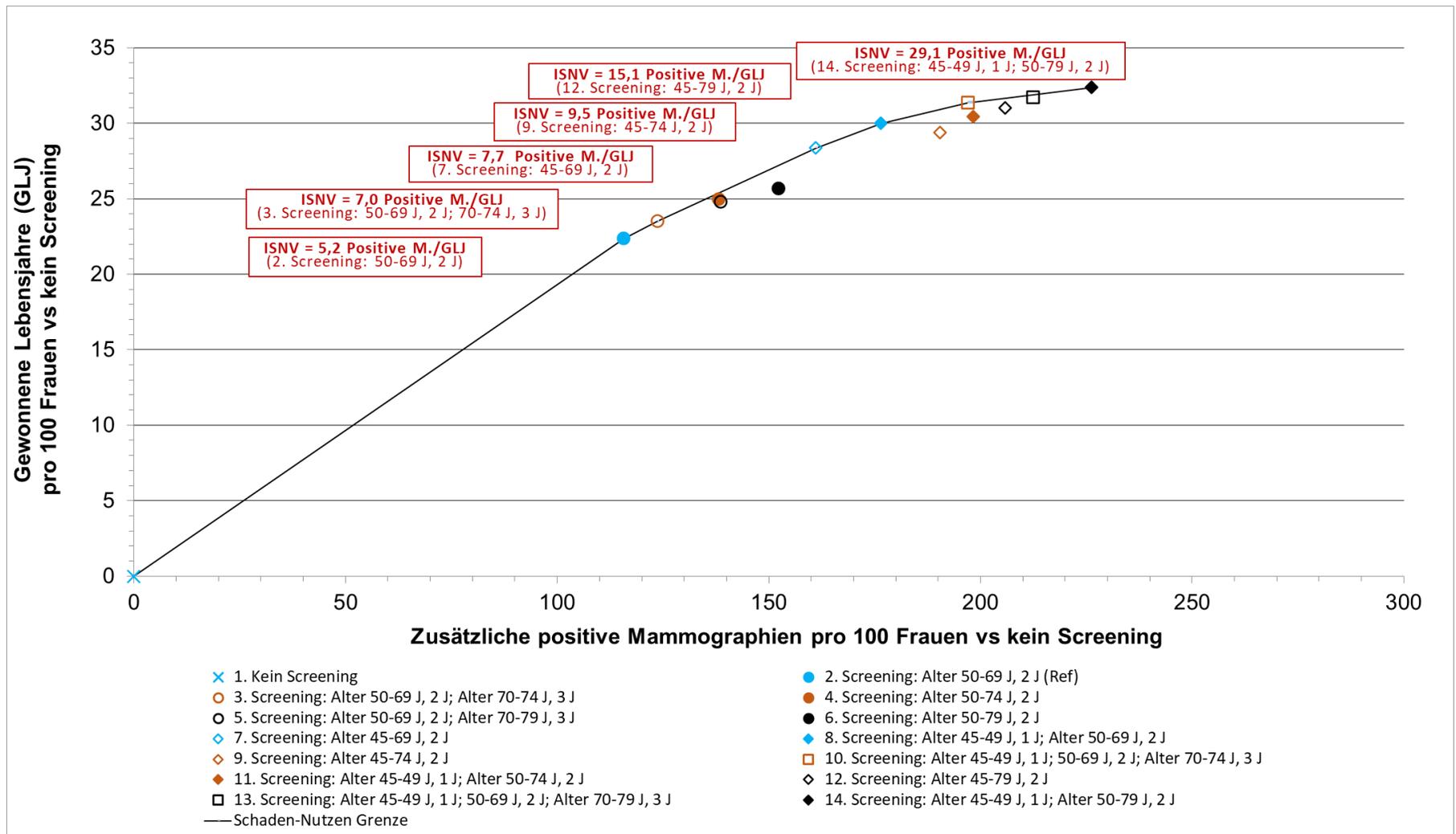


Abbildung 15 Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zur Testgüte: Gesamtanzahl an zusätzlichen positiven Mammographien versus gewonnene Lebensjahre bei einer um relative 20% erhöhte falsch-positiven Rate der Mammographie.

ISNV - inkrementelles Schaden-Nutzen-Verhältnis; J – Jahr; M/GLJ – Mammographie pro gewonnenes Lebensjahr

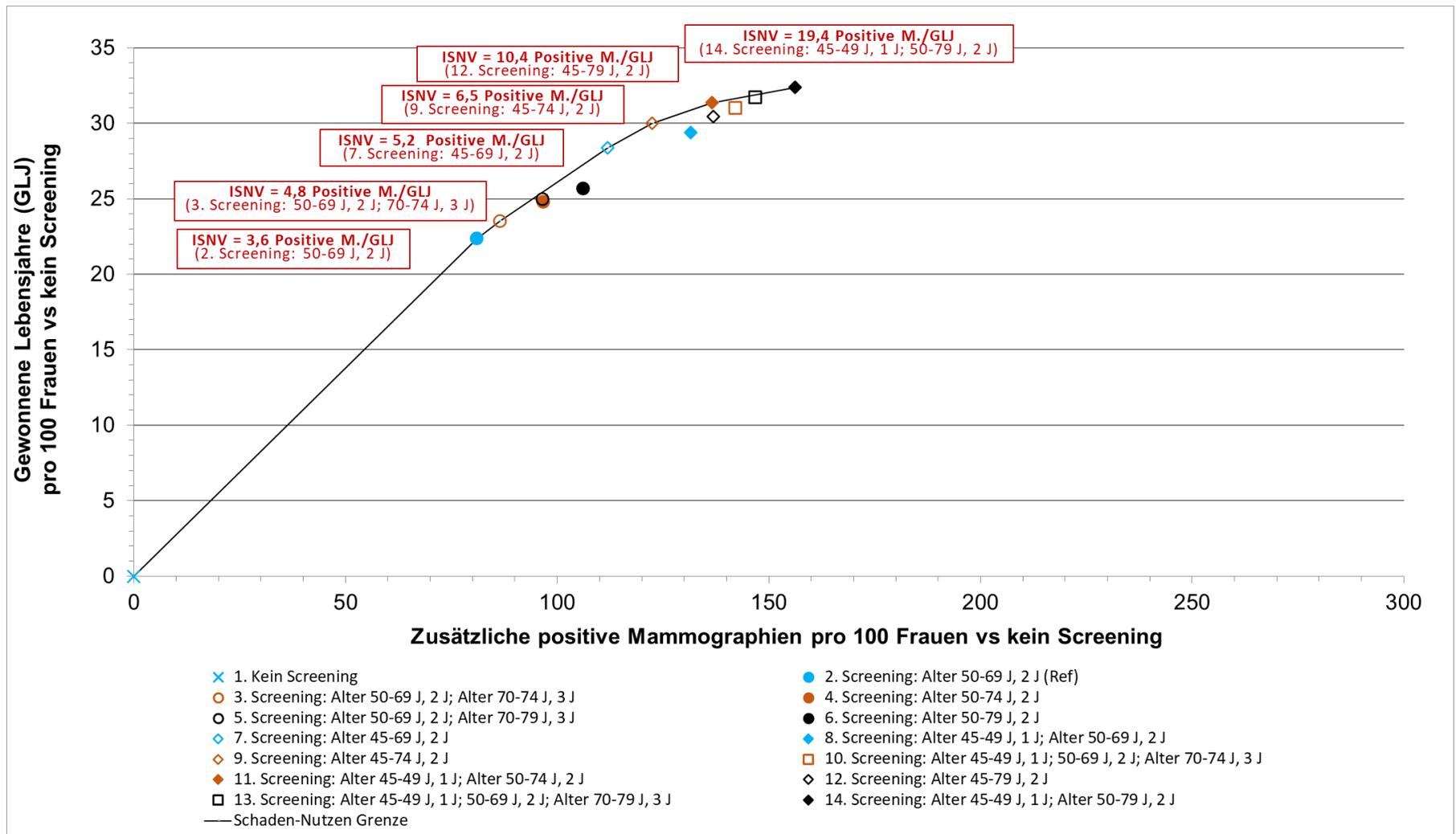


Abbildung 16 Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zur Testgüte: Gesamtanzahl an zusätzlichen positiven Mammographien versus gewonnene Lebensjahre bei einer um relative 20% reduzierte falsch-positiven Rate der Mammographie.

ISNV - inkrementelles Schaden-Nutzen-Verhältnis; J – Jahr; M/GLJ – Mammographie pro gewonnenes Lebensjahr

Tabelle 16 zeigt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Auswirkung einer gleichzeitigen Variation von Sensitivität und Spezifität der Mammographie in entgegengesetzte Richtungen um jeweils absolute 5% auf den Nutzen gemessen an der Restlebenserwartung (in Lebensjahre pro 100 Frauen) und lebensqualitätsadjustierte Restlebenserwartung (in QALY pro 100 Frauen).

Die gleichzeitige Erhöhung der Sensitivität und Reduktion der Spezifität um absolute 5% (Szenario 1) hat nur geringe Auswirkung auf die Restlebenserwartung und lebensqualitätsadjustierte Lebenserwartung. Hier liegt die relative Differenz der Ergebnisse in der Restlebenserwartung und lebensqualitätsadjustierte Lebenserwartung im Vergleich zu den Ergebnissen in der Basisfallanalyse bei 0,020-0,028 % (für Lebensjahre) und 0,004-0,011 % (für QALY). Ebenso hat die gleichzeitige Reduktion der Sensitivität und Erhöhung der Spezifität um absolute 5% (Szenario 2) nur geringe Auswirkung auf die Lebenserwartung und lebensqualitätsadjustierte Restlebenserwartung. Hier liegt die relative Differenz der Ergebnisse in der Restlebenserwartung und lebensqualitätsadjustierten Restlebenserwartung im Vergleich zu den Ergebnissen in der Basisfallanalyse bei 0,021-0,029 % (Lebensjahre) und 0,006-0,013 % (QALY).

Tabelle 17 zeigt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Auswirkung einer gleichzeitigen Variation von Sensitivität und Spezifität der Mammographie in entgegengesetzte Richtungen um jeweils absolute 5% auf die positiven und falsch-positiven Befunde (pro 100 Frauen). Die gleichzeitige Erhöhung der Sensitivität und Reduktion der Spezifität um absolute 5% (Szenario 1) hat eine deutliche Auswirkung auf die positiven und falsch-positiven Befunde. Hier liegt die relative Differenz der Ergebnisse in den positiven und falsch-positiven Befunden im Vergleich zu den Ergebnissen in der Basisfallanalyse bei 42,5-48,9 % (für positive Befunde) und 46,3-54,5 % (für falsch-positive Befunde). Ebenso hat die gleichzeitige Reduktion der Sensitivität und Erhöhung der Spezifität um absolute 5% (Szenario 2) eine deutliche Auswirkung auf die positiven und falsch-positiven Befunden. Hier liegt die relative Differenz der Ergebnisse in den positiven und falsch-positiven Befunden im Vergleich zu den Ergebnissen in der Basisfallanalyse bei 42,4-48,7 % (für positive Befunde) und 46,2-54,2 % (für falsch-positive Befunde).

Die gleichzeitige Variation von Sensitivität und Spezifität in entgegengesetzter Richtung zeigte eine Auswirkung auf die Schaden-Nutzen Verhältnisse (Abbildung 17-Abbildung 20). Im Szenario 1 mit reduzierter Spezifität und erhöhter Sensitivität (Abbildung 17 und Abbildung 19) waren die inkrementellen Schaden-Nutzen-Verhältnisse im Vergleich zu den ISNV in der Basisfallanalyse deutlich höher, während im Szenario 2 mit erhöhter Spezifität und reduzierter Sensitivität (Abbildung 18 und Abbildung 20) die ISNV im Vergleich zur Basisfallanalyse niedriger ausfielen. Im Szenario 1 wurde außerdem im Vergleich zur Basisfallanalyse die Strategie 3 „Screening: Alter 50-69 J, 2 J; Alter 70-74 J, 3 J“ erweitert dominiert. Im Szenario 2 wurde die Strategie 7 „Screening: Alter 45-69 J, 2 J“ dominiert durch die Strategie 5 „Screening: Alter 50-69 J, 2 J; Alter 70-79 J, 3 J“.

Die Ergebnisse weiterer Sensitivitätsanalysen zur Testgüte der Mammographie sind im Appendix tabellarisch dargestellt (Appendix 9.2.)

Tabelle 16 Sensitivitätsanalyse: Auswirkung der gleichzeitigen Erhöhung (bzw. Reduktion) der Sensitivität und Reduktion (bzw. Erhöhung) der Spezifität der Mammographie auf die Restlebenserwartung und lebensqualitätsadjustierte Restlebenserwartung (pro 100 Frauen).

Strategie	Basisfall		Szenario 1 (Sens. +5%, Spez.-5%)				Szenario 2 (Sens. -5%, Spez. +5%)			
	Lebens- jahre (LJ)	QALY	Lebens- jahre (LJ)	QALY	Rel. Diff. LJ (%)	Rel. Diff. QALY (%)	Lebens- jahre (LJ)	QALY	Rel. Diff. LJ (%)	Rel. Diff. QALY (%)
Kein Screening	3.848	3.310	3.848	3.310	0,000	0,000	3.848	3.310	0,000	0,000
Screening: Alter 50-69 J, 2 J (Ref)	3.870	3.322	3.871	3.323	0,020	0,008	3.869	3.322	-0,021	-0,010
Screening: Alter 50-69 J, 2 J; 70-74 J, 3 J	3.871	3.323	3.872	3.323	0,021	0,009	3.870	3.323	-0,022	-0,010
Screening: Alter 50-74 J, 2 J	3.872	3.323	3.873	3.323	0,021	0,007	3.872	3.323	-0,023	-0,009
Screening: Alter 50-69 J, 2 J; 70-79 J, 3 J	3.873	3.323	3.874	3.324	0,022	0,008	3.872	3.323	-0,024	-0,010
Screening: Alter 50-79 J, 2 J	3.873	3.323	3.874	3.323	0,022	0,006	3.872	3.323	-0,023	-0,008
Screening: Alter 45-69 J, 2 J	3.876	3.326	3.877	3.326	0,026	0,011	3.875	3.325	-0,027	-0,013
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J	3.877	3.325	3.878	3.325	0,024	0,006	3.876	3.325	-0,025	-0,008
Screening: Alter 45-74 J, 2 J	3.878	3.326	3.879	3.326	0,027	0,010	3.877	3.326	-0,029	-0,012
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J; 70-74 J, 3 J	3.878	3.325	3.879	3.326	0,025	0,007	3.877	3.325	-0,027	-0,008
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-74 J, 2 J	3.879	3.325	3.880	3.326	0,025	0,006	3.878	3.325	-0,027	-0,007
Screening: Alter 45-79 J, 2 J	3.879	3.326	3.880	3.326	0,028	0,009	3.878	3.325	-0,029	-0,010
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J; 70-79 J, 3 J	3.879	3.326	3.880	3.326	0,026	0,006	3.878	3.325	-0,028	-0,008
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-79 J, 2 J	3.880	3.325	3.881	3.325	0,026	0,004	3.879	3.325	-0,028	-0,006

J – Jahre; Rel. Diff. – relative Differenz; Sens. – Sensitivität; Spez. – Spezifität.

Anmerkung: im Szenario 1 wurde die Sensitivität um absolut 5% erhöht und die Spezifität gleichzeitig um 5% reduziert, während im Szenario 2 die Sensitivität um absolut 5% reduziert und die Spezifität gleichzeitig um 5% erhöht wurde.

Tabelle 17 Sensitivitätsanalyse: Auswirkung der gleichzeitigen Erhöhung (bzw. Reduktion) der Sensitivität und Reduktion (bzw. Erhöhung) der Spezifität der Mammographie auf die positiven und falsch-positiven Befunde (pro 100 Frauen).

Strategie	Basisfall		Szenario 1 (Sens. + 5%, Spez. - 5%)				Szenario 2 (Sens. - 5%, Spez.+ 5%)			
	Positive Befunde pro 100 Frauen (n)	Falsch-positive Befunde pro 100 Frauen (n)	Positive Befunde pro 100 Frauen (n)	Falsch-positive Befunde pro 100 Frauen (n)	Rel. Diff. Positive Befunde (%)	Rel. Diff. Falsch-positive Befunde (%)	Positive Befunde pro 100 Frauen (n)	Falsch-positive Befunde pro 100 Frauen (n)	Rel. Diff. Positive Befunde (%)	Rel. Diff. Falsch-positive Befunde (%)
Kein Screening	0	0	0	0			0	0		
Screening: Alter 50-69 J, 2 J (Ref)	98	87	143	131	45,5	51,3	54	42	-45,4	-51,2
Screening: Alter 50-69 J, 2 J; 70-74 J, 3 J	105	93	154	141	46,4	52,2	56	45	-46,2	-52,0
Screening: Alter 50-74 J, 2 J	118	105	174	161	47,8	53,5	62	49	-47,7	-53,3
Screening: Alter 50-69 J, 2 J; 70-79 J, 3 J	117	104	173	160	47,6	53,4	62	49	-47,4	-53,2
Screening: Alter 50-79 J, 2 J	129	115	192	178	48,9	54,5	66	53	-48,7	-54,2
Screening: Alter 45-69 J, 2 J	137	123	195	182	43,1	47,6	78	65	-43,0	-47,5
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J	161	147	229	216	42,5	46,3	93	79	-42,4	-46,2
Screening: Alter 45-74 J, 2 J	149	135	216	201	44,6	49,1	83	69	-44,4	-48,9
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J; 70-74 J, 3 J	168	153	240	226	43,2	47,0	95	82	-43,1	-46,9
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-74 J, 2 J	174	159	250	235	43,8	47,6	98	84	-43,7	-47,5
Screening: Alter 45-79 J, 2 J	167	151	244	228	46,1	50,7	90	75	-45,9	-50,4
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J; 70-79 J, 3 J	180	164	259	243	44,2	48,1	100	85	-44,0	-48,0
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-79 J, 2 J	191	175	278	262	45,2	49,1	105	90	-45,1	-48,9

J – Jahre; Rel. Diff. – relative Differenz; Sens. – Sensitivität; Spez. – Spezifität.

Anmerkung: im Szenario 1 wurde die Sensitivität um absolut 5% erhöht und die Spezifität gleichzeitig um 5% reduziert, während im Szenario 2 die Sensitivität um absolut 5% reduziert und die Spezifität gleichzeitig um 5% erhöht wurde.

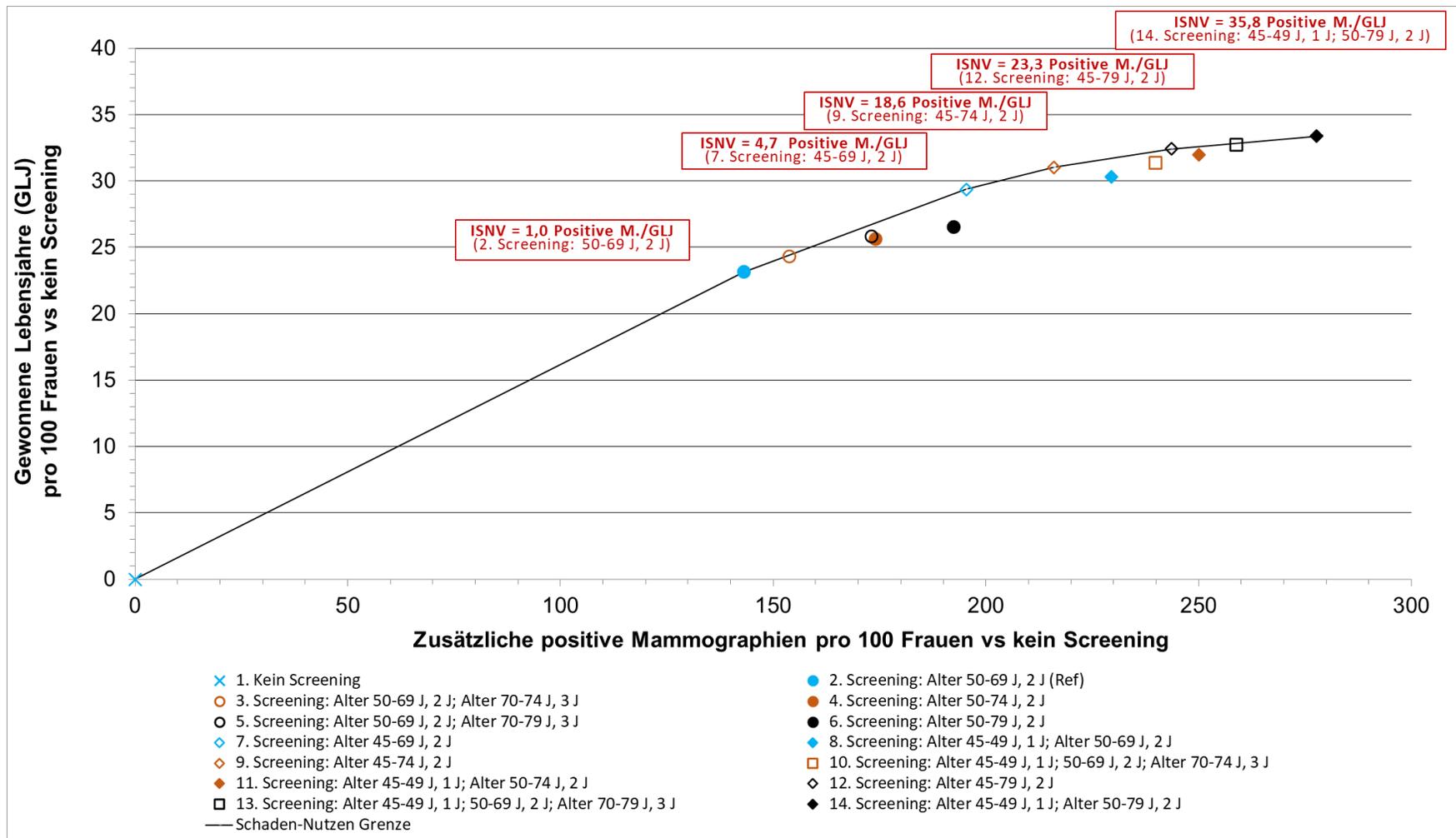


Abbildung 17 Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse Szenario 1: Gesamtanzahl an zusätzlichen positiven Mammographien versus gewonnene Lebensjahre bei einer um absolute 5% erhöhter Sensitivität und gleichzeitig um absolute 5% reduzierter Spezifität der Mammographie.

ISNV - inkrementelles Schaden-Nutzen-Verhältnis; J – Jahr; M/GLJ – Mammographie pro gewonnenes Lebensjahr

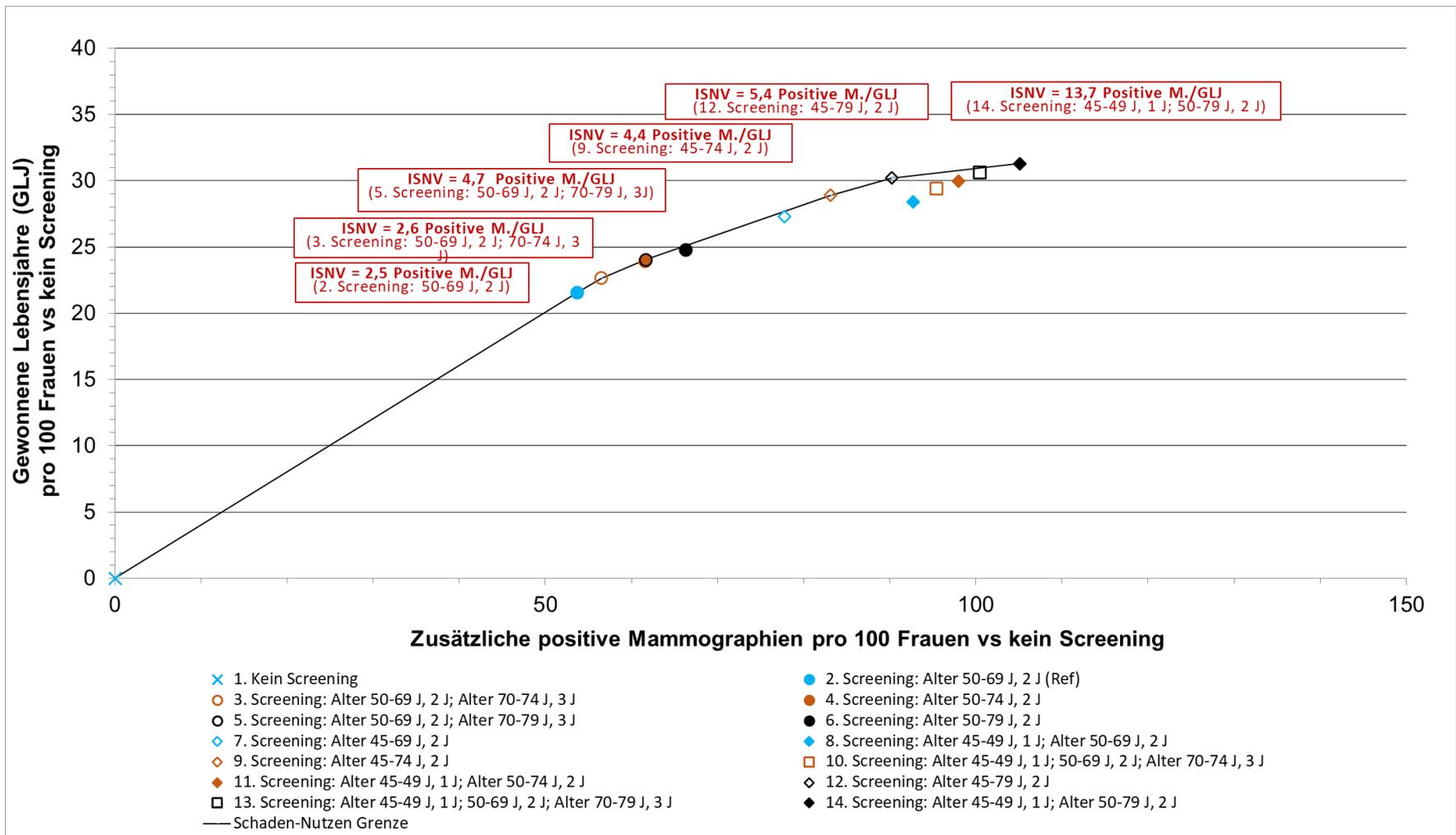


Abbildung 18 Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse Szenario 2: Gesamtanzahl an zusätzlichen positiven Mammographien versus gewonnene Lebensjahre bei einer um absolute 5% reduzierte Sensitivität und gleichzeitig um absolute 5% erhöhte Spezifität der Mammographie.

ISNV - inkrementelles Schaden-Nutzen-Verhältnis; J – Jahr; M/GLJ – Mammographie pro gewonnenes Lebensjahr

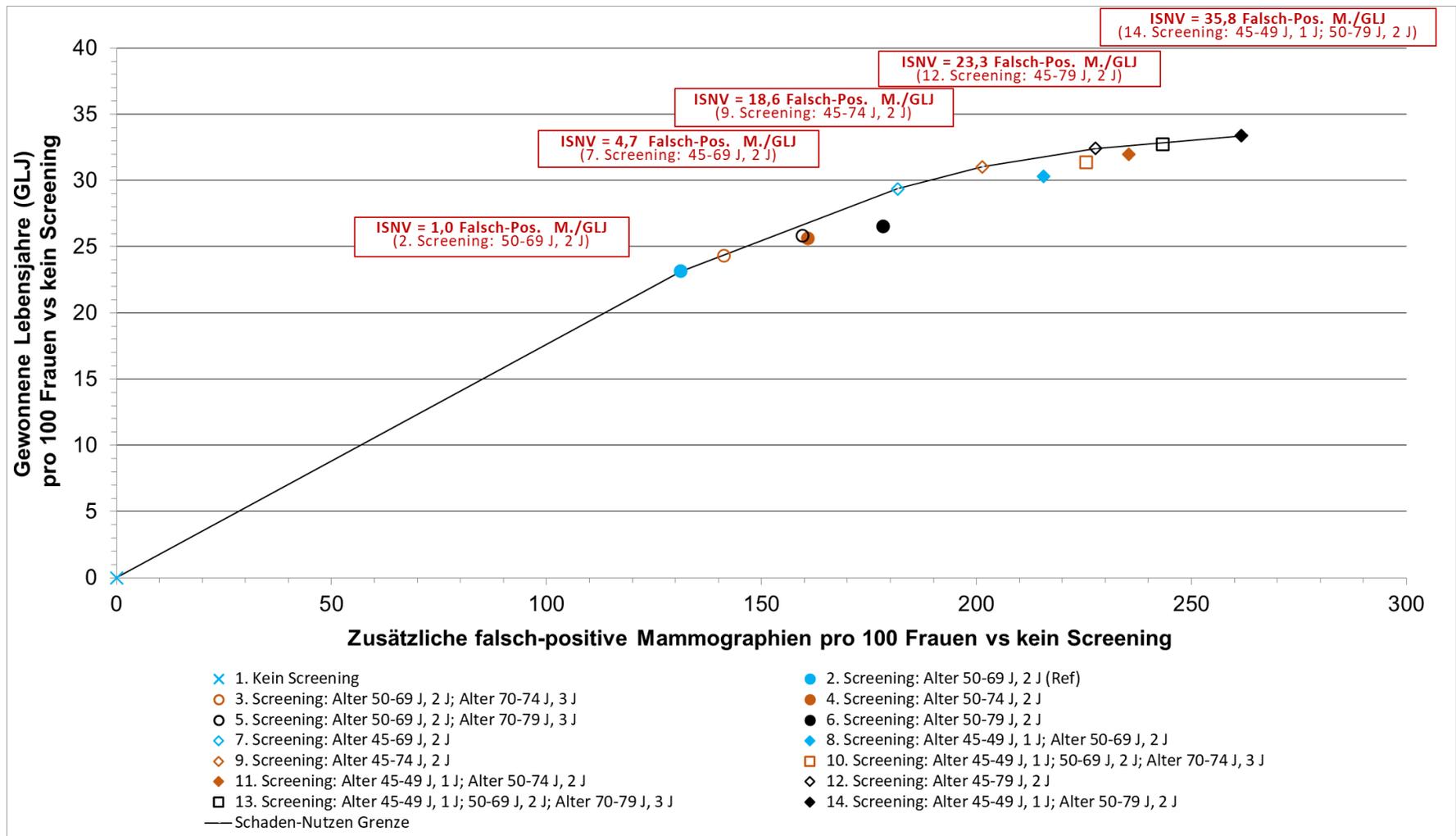


Abbildung 19 Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse Szenario 1: Gesamtanzahl an zusätzlichen falsch-positiven Mammographien versus gewonnene Lebensjahre bei einer um absolute 5% erhöhter Sensitivität und gleichzeitig um absolute 5% reduzierter Spezifität der Mammographie.

ISNV - inkrementelles Schaden-Nutzen-Verhältnis; J – Jahr; M/GLJ – Mammographie pro gewonnenes Lebensjahr

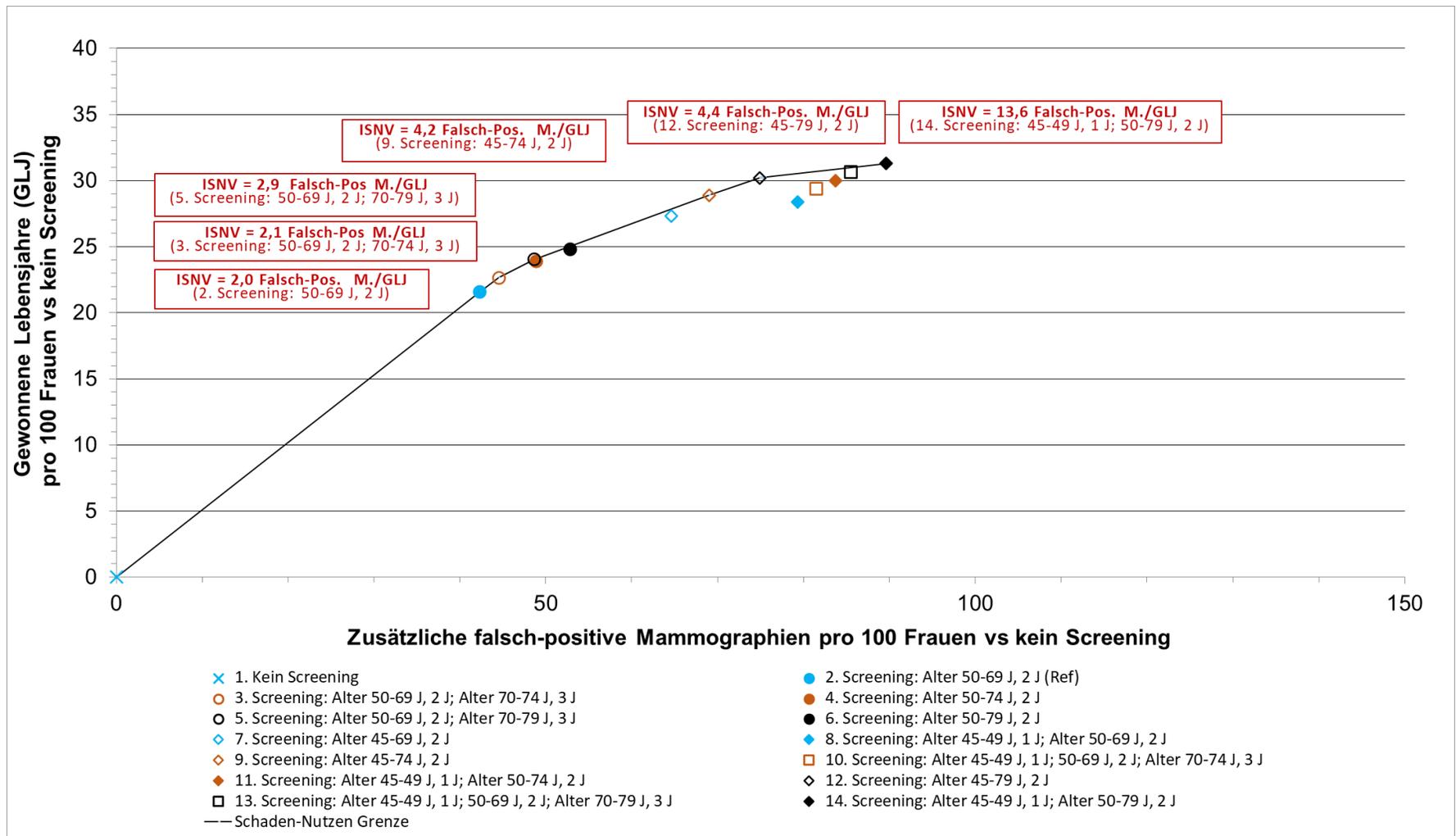


Abbildung 20 Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse Szenario 2: Gesamtanzahl an zusätzlichen falsch-positiven Mammographien versus gewonnene Lebensjahre bei einer um absolute 5% reduzierte Sensitivität und gleichzeitig um absolute 5% erhöhte Spezifität der Mammographie.

ISNV - inkrementelles Schaden-Nutzen-Verhältnis; J – Jahr; M/GLJ – Mammographie pro gewonnenes Lebensjahr

6. Diskussion

Ziel dieser Studie war es, basierend auf einer evidenzbasierten entscheidungsanalytischen Modellierungsstudie für den deutschen Kontext den Einfluss einer Ausweitung der Altersgrenzen im etablierten Brustkrebs-Mammographie-Screening in Deutschland hinsichtlich des potenziellen Nutzens und Schadens zu untersuchen. Hierzu wurde ein entscheidungsanalytisches Markov-Modell entwickelt, welches auf der besten verfügbaren Evidenz aus verschiedenen Quellen beruht und die Konsequenzen verschiedener untersuchter Brustkrebs-Screeningstrategien im Hinblick auf verschiedene Nutzen- und Schadenendpunkte darstellt.

Auf Basis der Ergebnisse in den Basisfallanalysen reduziert ein Mammographie-Screening in allen untersuchten Altersgruppen und Screeningintervallen das Lebenszeitrisiko, an entdecktem Brustkrebs zu versterben. Je größer die „Intensität“ eines Mammographie-Screenings ist, d. h. je früher mit dem Screening begonnen wird, je später das Screening beendet wird und je kürzer die Screeningintervalle gewählt werden, desto größer ist der Nutzen bzgl. verhinderter brustkrebsbezogener Todesfälle.

Ein Screening kann auch negative Aspekte mit sich bringen, wie zum Beispiel die Sorge und Angstgefühle um die Mammographie und der psychologische Schaden durch positive bzw. falsch-positive Mammographien sowie durch Überdiagnosen, die wiederum mit einer Übertherapie verbunden sind, welche zumindest für die Dauer der Therapie die Lebensqualität maßgeblich einschränken kann. Dieser potenzielle Schaden nimmt in Summe mit zunehmender Intensität des Mammographie-Screenings zu, was sich in einer Zunahme des jeweiligen Erwartungswertes der im Rahmen dieser Studie evaluierten Schadensendpunkte, zum Beispiel Anzahl der Mammographien, positive Screeningbefunde und falsch-positive Screeningbefunde, ausdrückt.

Aus diesem Grund wurde eine den Nutzen und Schaden integrierende Analyse mit dem Endpunkt lebensqualitätsadjustierte Lebensjahre durchgeführt, da hierbei auch die Auswirkung von potenziellen Schadensaspekten des Screenings (z. B. durch die Mammographie, Screeningbefunde) und der darauffolgenden Behandlung in der Reduktion der Lebensqualität berücksichtigt wird. In dieser Analyse wird zudem der Nutzen des Screenings bezüglich vermiedener Morbidität durch Brustkrebs sowie der Einfluss von Alter auf die allgemeine Lebensqualität berücksichtigt. Unter Einbezug der Lebensqualität generierte die Strategie „Screening im Alter von 45-74 Jahren in zwei Jahresintervallen“ den höchsten Erwartungswert für lebensqualitätsadjustierte Lebensjahre. Die Detailergebnisse der Entscheidungsanalyse zeigen, dass dabei dem früheren Screeningstart ab 45 Jahren ein etwa fünfmal so großer Zusatznutzen gemessen an lebensqualitätsadjustierten Lebensjahren zukommt wie dem späteren Screeningende mit 74 Jahren.

Zusätzlich wurden explizite Schaden-Nutzen-Gegenüberstellungen mit einer Berechnung von schrittweise inkrementellen Schaden-Nutzen-Verhältnissen für verschiedene Nutzen- und Schadenendpunkte durchgeführt und präsentiert. Hierbei wurde der Nutzen in Form von gewonnenen Lebensjahren dem Schaden gemessen an der Gesamtanzahl der Mammographien, der positiven Screeningbefunde sowie der falsch-positiven Screeningbefunde gegenübergestellt. Ein Mammographie-Screening im Alter von 45 bis 74 Jahren erzielte einen deutlich höheren Nutzen als das etablierte Screening im Alter von 50 bis 69 Jahre oder auch eine Verlängerung des etablierten Screenings bis zum Alter von 74 Jahren bei einem akzeptablen Schaden-Nutzen-Verhältnis. Durch ein kürzeres Screeningintervall im Alter von 45 bis 49 Jahren oder eine Verlängerung des Screenings bis zum Alter von 79 Jahren konnte der zusätzliche Nutzen hinsichtlich der Lebenserwartung nur noch geringfügig gesteigert werden und das inkrementelle Schaden-Nutzen-Verhältnis war in diesen Screeningstrategien deutlich höher.

Eine besondere Stärke dieser entscheidungsanalytischen Studie ist, dass langfristige Tradeoffs zwischen gesundheitlichem Nutzen und Belastungen im Zusammenhang mit verschiedenen Screeningstrategien, die sich nicht nur im Alter für den Beginn, sondern auch im Alter für das Ende und in den Screeningintervallen für bestimmte Altersgruppen unterscheiden, quantifiziert und transparent dargestellt werden. Ferner konnte gezeigt werden, dass die unterschiedlichen Ansätze, Schaden und Nutzen zu berücksichtigen, wie der integrierende Ansatz mit lebensqualitätsadjustierten Lebensjahren oder der Ansatz der expliziten Abwägung mit einer Quantifizierung der schrittweise inkrementellen Schaden-Nutzen-Verhältnissen, zu weitgehend ähnlichen, konsistenten Ergebnissen führen, was die Identifikation optimaler Screeningstrategien angeht. Somit bietet diese entscheidungsanalytische Modellierungsstudie eine transparente und robuste Grundlage für Entscheidungsträger im Gesundheitswesen und ergänzt die Ergebnisse aus randomisierten klinischen Studien, die zum Teil heterogene Studiendesigns und Bedingungen aufweisen können sowie meist nicht über einen längeren Zeitraum die Effekte eines Screenings nachverfolgen.

Wie jedes entscheidungsanalytische Modell basiert auch dieses Modell auf der aktuellen Evidenz zu verschiedenen epidemiologischen und klinischen Parameterwerten sowie auf getroffenen Annahmen, die die Ergebnisse beeinflussen können und daher als Limitationen zu nennen sind. Erstens wurde für die Bewertung des Nutzens des Mammographie-Screenings eine vollständige und regelmäßige Teilnahme am Screening, sowie eine vollständige Compliance mit assoziierten Kontrolluntersuchungen und Behandlungen verwendet. Dies spielt zwar eine untergeordnete Rolle bei niedrigeren Teilnehmeraten in der Population, da sich dabei gleichermaßen Nutzen und Schaden proportional zueinander verringern, allerdings kann sich eine nicht eingehaltene Regelmäßigkeit des Screenings innerhalb einer Person negativ auf den Nutzen oder das Schaden-Nutzen-Verhältnis auswirken. Zweitens wurden zwar selektierte alternative Mammographie-Screeningstrategien mit unterschiedlichen Screeningintervallen in Abhängigkeit vom Alter der Frau analysiert, jedoch nicht alle möglichen Handlungsalternativen vollständig untersucht.

Alternative Screeningstrategien könnten jedoch das inkrementelle Schaden-Nutzen Verhältnis verändern und sollten in zukünftigen Studien berücksichtigt werden (39). Beispielsweise wurde keine Strategie untersucht, die durchgehend einem jährlichen oder dreijährlichen Screeningintervall folgt. Auch wurden nicht alle möglichen dynamischen Screeningstrategien untersucht, bei denen sich das Screeningintervall mit dem Alter ändert. So weisen die vergleichenden Ergebnisse der Entscheidungsanalyse beispielsweise darauf hin, dass sich bei einer Verlängerung der Screeningdauer auf 74 oder 79 Jahre mit einem Screeningintervall von drei statt zwei Jahren in dieser Altersperiode ein gleichgroßer oder höherer Zusatznutzen erzielen lässt, wenn als Zielgröße die qualitätsadjustierten Lebensjahre verwendet werden. Auch wurde im Rahmen der vorliegenden entscheidungsanalytischen Modellierung kein Vergleich von Screeningstrategien für Frauen durchgeführt, die im Alter von 50 bis 69 Jahren nicht an einem Mammographiescreening teilgenommen haben und in einem Alter von 70 Jahren erstmalig mit dem Screening beginnen möchten. Drittens wurde keine strahleninduzierte Brustkrebsentwicklung modelliert und somit kann über diesen möglichen Schaden und sein Verhältnis zum Nutzen keine Aussage getroffen werden. Der Schaden durch Strahlenbelastung dürfte sich aber ähnlich verhalten wie die Nutzen-Schaden-Analyse in Abhängigkeit von den durchgeführten Mammographien, die als Proxy-Maß für die Strahlenbelastung verstanden werden können. Viertens wurde kein familiäres oder genetisches Risiko für Brustkrebs berücksichtigt und auch der Menopausenstatus der Frauen wurde nicht explizit modelliert. In dem verwendeten Modell variiert das Risiko für Brustkrebs ausschließlich basierend auf Alter und Brustdichte. Dies bedeutet, dass die Analysen nicht auf eine Population mit überdurchschnittlichem Risiko übertragen werden können; hierzu wären separate Modellierungen erforderlich. Fünftens wurden in dieser Entscheidungsanalyse keine anderen bildgebenden Verfahren berücksichtigt wie beispielsweise Ultraschalluntersuchungen oder computergestützte Auswertungen, Tomosynthese oder Magnetresonanztomographie. Daher basieren die gezogenen Schlussfolgerungen allein auf den untersuchten Mammographie-Screeningstrategien. Sechstens wurde angenommen, dass der natürliche Krankheitsverlauf des Brustkrebses dem Krankheitsverlauf vor Screening-Einführung im Jahr 2005 ähnelt. Diese Annahme wurde getroffen, da im Modell ein natürlicher Verlauf und symptomatische Entdeckungen modelliert wird, während die aktuellen Beobachtungsdaten aber immer auch die Effektivität des derzeitigen Screeningprogramms unter der jeweiligen Teilnehmerate widerspiegeln. Das Modell wurde anhand von aktuellen Beobachtungsdaten validiert und zeigt dabei eine gute Übereinstimmung. Siebtens, das entwickelte Markov-Modell unterliegt der Annahme, dass die Krankheitsentwicklung nur vom aktuellen Gesundheitszustand und Alter abhängig ist, aber nicht von vorherigen Gesundheitszuständen. Andere publizierte und internationale entscheidungsanalytische Modelle machen dieselbe Annahme und haben bei Expertinnen und Experten aus Medizin und Epidemiologie eine hohe Akzeptanz (27). Unser Modell zeigte zudem im Validierungsprozess eine gute Übereinstimmung mit aktuellen Beobachtungsdaten. Achtens wurde im vorliegenden Modell die vereinfachende Annahme

gemacht, dass Personen mit entdecktem DCIS und invasivem Krebs gemäß den deutschen Leitlinien vollständig abgeklärt und behandelt werden. Der Krankheitsverlauf wird nicht explizit modelliert, sondern es werden die durchschnittlichen alters- und stadienspezifischen deutschen relativen Überlebenswahrscheinlichkeiten angewandt. Da die deutschen Leitlinien zur Brustkrebsbehandlung anerkannt sind und sowohl die Prognose als auch die Behandlung auf UICC- Stadien zum Zeitpunkt der Erstdiagnose beruhen, ist diese Annahme als akzeptabel zu bewerten. Es wurde außerdem basierend auf drei großen Brustkrebs-Screeningstudien (15) berücksichtigt, dass zusätzlich zum positiven Stage-Shift-Effekt des Mammographie-Screenings die Überlebenswahrscheinlichkeit auch davon abhängt, ob es sich um einen symptomatisch oder durch Screening entdeckten Brustkrebs handelt. Neuntens, die größte Unsicherheit ist in den Ergebnissen für die Überdiagnose zu erwarten, da es sich hierbei um ein Maß handelt, für das es derzeit keine validen empirisch fundierten Daten gibt (40, 41). Für die Berechnung der Überdiagnose gibt es unterschiedliche Methoden, aber bisher keinen Goldstandard. Diese Modellierung leistet dennoch einen nützlichen Beitrag zur Abschätzung der Größenordnung von zu erwartenden Überdiagnosen, da ausdrücklich die Lead-Time und die konkurrierende Mortalität berücksichtigt, sowie außerdem eine Lebenszeitperspektive eingenommen wurde. Die Ergebnisse sollten jedoch mit Vorsicht betrachtet und interpretiert werden. Andere entscheidungsanalytische Modelle für den US-amerikanischen Kontext schätzten, dass je nach Screening-Strategie 2 - 12 % der Brustkrebsfälle und 30 - 50 % der DCIS-Fälle eine Überdiagnose darstellen könnten (27). Die Ergebnisse des vorliegenden Modells für Deutschland schätzten den Anteil der überdiagnostizierten Fälle insgesamt (Brustkrebs und DCIS) auf 49 - 57 %. Obwohl die absoluten Schätzungen für Überdiagnosen aus unterschiedlichen Modellen stark variierten, stimmen alle Ergebnisse (auch die des vorliegenden Modells) darin überein, dass die meisten überdiagnostizierten Fälle DCIS sind. Die aktive Überwachung von DCIS mit geringem Risiko für eine Progression ist daher ein möglicher zukünftiger Ansatz zur Verbesserung des Schaden-Nutzen-Verhältnisses. Die Modellergebnisse für die Überdiagnose sind nicht direkt vergleichbar mit anderen berichteten Schätzungen aus empirischen Studien, da im entscheidungsanalytischen Modell die Frauen ein Leben lang verfolgt werden.

Eine der wichtigsten offenen Fragen bleibt die Frage nach einem optimalen bzw. akzeptablen Schaden-Nutzen Verhältnis für die jeweiligen Endpunkte in der Entscheidungsfindung. Darüber hinaus gibt es keine empirischen Daten zur Akzeptanzschwelle der screeningberechtigten Frauen in Deutschland für einen Schaden pro zusätzlicher Nutzeneinheit, d. h. wie viele Fälle (bzw. Risiko) von Überdiagnose und Überbehandlung Frauen in Deutschland für akzeptabel halten, um einen zusätzlichen Todesfall durch Brustkrebs zu verhindern. Diese Akzeptanzschwelle kann individuell erheblich variieren je nach Alter der Frauen, ihren individuellen Präferenzen und ihrer individuellen Wahrnehmung der Schwere der Behandlungsfolgen und ihrer Auswirkungen auf die individuelle Lebensqualität. In der Literatur werden Akzeptanzschwellen von 150 Überdiagnosen für eine 10%ige Reduktion in der brustkrebsspezifischen Mortalität oder 14 Überdiagnosen bzw.

47,8 falsch-positive Screeningbefunde für einen zusätzlich verhinderten brustkrebsbedingten Todesfall genannt (42, 43). Deshalb ist weitere Forschung erforderlich, um einen Bereich für die Schaden-Nutzen-Akzeptanzschwelle von Frauen in Deutschland im Mammographie-Screening zu ermitteln. Da die Entscheidung zur Teilnahme an einem Screening bzw. zwischen verschiedenen Screeningoptionen letztlich von der einzelnen Frau zu treffen ist, sind die im Rahmen dieser Studie ermittelten Ergebnisse in Entscheidungshilfen wie beispielsweise in Faktenboxen (44-49) so aufzubereiten, dass sie in einem partizipatorischen Entscheidungsprozess zwischen Frau und betreuender Ärztin bzw. betreuendem Arzt zur transparenten Entscheidungsunterstützung eingesetzt werden können. Dabei ist darauf zu achten, dass nicht alle Abwägungen gegenüber keinem Screening angestellt werden, sondern dass eine inkrementelle Betrachtung der Schaden-Nutzen-Verhältnisse von Screeningstrategien mit geringerer Intensität schrittweise zu Screeningstrategien mit höherer Intensität vorgenommen wird, da nur auf diese Weise die Erwartungswerte der Entscheidungen optimiert werden.

Die Ergebnisse dieser entscheidungsanalytischen Modellierung sollen eine Unterstützung in der Entscheidungsfindung für Entscheidungsträger im öffentlichen Gesundheitswesen darstellen, aber können keinesfalls die individuelle Screening-Entscheidung der Frauen bzw. das ärztliche Gespräch ersetzen.

In zukünftigen Forschungsstudien sollte untersucht werden, wie hoch die Bereitschaft von Frauen ist, Überdiagnosen und damit assoziierte Überbehandlungen pro vermiedenem Krebstodesfall zu akzeptieren bzw. wie viele Screeninguntersuchungen (Mammographien) und damit verbundene Belastung Frauen in Deutschland für einen vermiedenen Krebstodesfall akzeptieren. Zusätzlich sollten in entscheidungsanalytischen Studien weitere zusätzliche Screeningstrategien untersucht werden darunter auch personalisierte Strategien, die die Screeninghistorie einer Frau und weitere individuelle Risikofaktoren berücksichtigen.

7. Schlussfolgerungen

Basierend auf internationalen Daten und Daten aus dem Gesundheitssystem Deutschlands konnte ein entscheidungsanalytisches Modell zur Abschätzung des Nutzens und des möglichen Schadens mit einem lebenslangen analytischen Zeithorizont entwickelt und anhand von Daten des deutschen Gesundheitssystems kalibriert und validiert werden.

Basierend auf den Ergebnissen der entscheidungsanalytischen Modellierung kann ein Mammographie-Screening im Alter von 45 bis 49 Jahren und im Alter von 70 bis 79 Jahren zusätzlich zum derzeitigen Mammographie-Screening von 50 bis 69 Jahre alle zwei Jahre weitere Todesfälle durch Brustkrebs verhindern und die Restlebenserwartung weiter vergrößern.

Ohne Berücksichtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nimmt der Nutzen gemessen in gewonnenen Lebensjahren mit kürzeren Screeningintervallen und zunehmender Screeningdauer innerhalb der in der vorliegenden entscheidungsanalytischen Studie evaluierten Strategien zu. Bei zusätzlicher Berücksichtigung der Lebensqualität ergibt sich ein differenzierteres Bild. Bei Beibehaltung des derzeitigen Screeningintervalls von zwei Jahren kann eine Ausweitung des Screeningprogramms auf ein Alter von 45 bis 74 Jahre empfohlen werden. Dabei kommt dem früheren Screeningstart ab 45 Jahre ein größerer Nutzen zu als dem späteren Screeningende mit 74 Jahren.

Die Ergebnisse der vorliegenden Entscheidungsanalyse weisen darauf hin, dass eine weitere Verlängerung des Mammographie-Screenings bis zum Alter von 79 Jahren (unter Beibehaltung des Screeningintervalls von zwei Jahren) keinen maßgeblichen Zusatznutzen bzw. eher einen Verlust an Lebensqualität zur Folge hat. Ob dennoch eine Verlängerung des Screenings über das Alter von 74 Jahren hinaus angeboten werden sollte und mit welchem Screeningintervall, hängt entscheidend von der Akzeptanz des Schaden-Nutzen-Verhältnisses der Frauen in Deutschland ab, d. h. wie viele potenzielle Schadenseinheiten (z. B. gemessen an Mammographien oder erwarteten positiven Testergebnissen) pro zusätzlich gewonnene Nutzeinheit (z. B. verhinderten Todesfall durch Brustkrebs oder gewonnenem Lebensjahr) sie akzeptieren würden. Ebenso ist die Entscheidung für ein kürzeres Screeningintervall bei Frauen im Alter von 45 bis 49 Jahren von dieser Akzeptanzschwelle abhängig. Die individuellen Präferenzen und Risikoeinstellungen zum akzeptablen inkrementellen Nutzen-Schaden-Verhältnis der Frauen sind im Rahmen einer partizipativen Entscheidungsfindung zu berücksichtigen.

Zukünftiger Forschungsbedarf liegt einerseits in der Erhebung der gesellschaftlichen und individuellen Akzeptanz von Überdiagnosen bzw. potenziellem Schaden pro zusätzlich verhinderten Todesfall durch Brustkrebs. Zum anderen sollten weitere dynamische Screeningstrategien in die Entscheidungsanalysen einbezogen werden, bei welchen das Screeningintervall aufgrund des Alters oder/und anderer individueller Faktoren auf mehr als zwei Jahre verlängert werden könnte, um Überdiagnosen zu minimieren und das Nutzen-Schaden-Verhältnis weiter zu optimieren.

8. Literaturverzeichnis

1. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) & Deutsche Krebshilfe. AWMF -Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (Hrsg). Leitlinienprogramm Onkologie: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. (Langversion 4.4 – Juni 2021 AWMF-Registernummer: 032-045OL).2021. Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die KFE-RL: Überprüfung der Altersgrenzen im Mammographie-Screening gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 i.V. mit § 25 Absatz 2 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch. [Accessed: 25.11.2021]. 2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4760/2021-03-18_KFE-RL_Einleitung-Beratung_Mammo-Altersgrenzen.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zeitplan: Krebsfrüherkennungs-Richtlinie: MammographieScreening Erweiterung der Altersgrenzen; Stand: 11.03.2021. [Accessed: 25.11.2021] 2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7392/2021-03-18_KFE-RL_Einleitung-Beratung_Mammo-Altersgrenzen_Zeitplan.pdf.
4. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. Cost-Effectiveness in Health and Medicine: Oxford University Press; 1996.
5. Hunink MGM, Weinstein, M. C., Wittenberg, E., Drummond, M. F., Pliskin, J. S., Wong, J. B., Wong, J. B., & Glasziou, P. P. Decision making in health and medicine: Integrating evidence and values. 2nd ed: Cambridge University Press; 2014.
6. Siebert U. When should decision-analytic modeling be used in the economic evaluation of health care? The European Journal of Health Economics, formerly: HEPAC. 2003;4(3):143-50.
7. Siebert U, Alagoz O, Bayoumi AM, Jahn B, Owens DK, Cohen DJ, Kuntz KM. State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--3. Value Health. 2012;15(6):812-20.
8. Siebert U, Alagoz O, Bayoumi AM, Jahn B, Owens DK, Cohen DJ, Kuntz KM. State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--3. Medical Decision Making. 2012;32:690-77.
9. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. Med Decis Making. 1993;13(4):322-38.
10. Siebert U. Transparente Entscheidungen in Public Health mittels systematischer Entscheidungsanalyse. In: Schwartz FW, Ulla W, Siegrist J, Kolip P, Leidl R, Dierks ML, Schneider N, Busse R, editors. Das Public Health Buch Gesundheit und Gesundheitswesen. 3rd ed. Munich: Urban & Fischer; 2012
11. Siebert U, editor Prognosen sind unsicher – besonders wenn sie die Zukunft betreffen. Der Stellenwert von entscheidungsanalytischen Modellen. Das Herbst-Symposium: Übertragung von Evidenz – Spiel ohne Grenzen?; 2017; Köln: IQWiG.
12. Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM. Modeling Good Research Practices—Overview:A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--1. Value in Health 2012;15:796-803.
13. Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM. Modeling Good Research Practices—Overview:A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--1. Medical Decision Making. 2012;32(5):667-77.
14. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4. (AWMF Registernummer: 032-045OL). [Accessed: 15.9.2021]. 2021. Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>
15. Shen Y, Yang Y, Inoue LY, Munsell MF, Miller AB, Berry DA. Role of detection method in predicting breast cancer survival: analysis of randomized screening trials. J Natl Cancer Inst. 2005;97(16):1195-203.

16. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Guideline. Methods for health economic evaluations – A guideline based on current practices in Europe. May 2015.2015. Available from: https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/03/Methods_for_health_economic_evaluations.pdf.
17. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)-- explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value Health*. 2013;16(2):231-50.
18. Statistisches Bundesamt (Destatis) Genesis-Online Datenbank. Krankenhauspatienten: Deutschland, Jahre, Geschlecht, Altersgruppen, Hauptdiagnose ICD-10 (1-3-Steller Hierarchie) und Tabelle Patienten in Vorsorge- oder Rehabilitationseinrichtungen: Deutschland, Jahre, Geschlecht, Altersgruppen, Hauptdiagnose ICD-10 (1-3-Steller Hierarchie). [accessed: 05.07.2021]. Available from: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
19. Robert Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten. Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. [Accessed: 27.6.2021]. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_for_m.html.
20. Schiller-Fruehwirth I, Jahn B, Einzinger P, Zauner G, Urach C, Siebert U. The Long-Term Effectiveness and Cost Effectiveness of Organized versus Opportunistic Screening for Breast Cancer in Austria. *Value Health*. 2017;20(8):1048-57.
21. Statistisches Bundesamt (Destatis) Genesis-Online Datenbank. Sterbetafel 2018/20 (Periodensterbetafel): Deutschland, Jahre, Geschlecht, Vollendetes Alter. [accessed: 17.09.2021]. Available from: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12621-0001&bypass=true&levelindex=0&levelid=1606127446797#abreadcrumb>.
22. Tumorregister München. Überleben ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen) [Internet]. 2021. [Accessed 17.09.2021]. Available from: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf.
23. Sickles E, d'Orsi C, Bassett L, Appleton C, Berg W, Burnside E. ACR BI-RADS® mammography. ACR BI-RADS® atlas, breast imaging reporting and data system. 5th Edition.: American College of Radiology.; 2013.
24. Arnold M, Pfeifer K, Quante AS. Is risk-stratified breast cancer screening economically efficient in Germany? *PLOS ONE*. 2019;14(5):e0217213.
25. Weigel S, Heindel W, Heidrich J, Hense HW, Heidinger O. Digital mammography screening: sensitivity of the programme dependent on breast density. *Eur Radiol*. 2017;27(7):2744-51.
26. Kerlikowske K, Ichikawa L, Miglioretti DL, Buist DS, Vacek PM, Smith-Bindman R, Yankaskas B, Carney PA, Ballard-Barbash R. Longitudinal measurement of clinical mammographic breast density to improve estimation of breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(5):386-95.
27. Mandelblatt JS, Stout NK, Schechter CB, van den Broek JJ, Miglioretti DL, Krapcho M, Trentham-Dietz A, Munoz D, Lee SJ, Berry DA, van Ravesteyn NT, Alagoz O, Kerlikowske K, Tosteson AN, Near AM, Hoeffken A, Chang Y, Heijnsdijk EA, Chisholm G, Huang X, Huang H, Ergun MA, Gangnon R, Sprague BL, Plevritis S, Feuer E, de Koning HJ, Cronin KA. Collaborative Modeling of the Benefits and Harms Associated With Different U.S. Breast Cancer Screening Strategies. *Ann Intern Med*. 2016;164(4):215-25.
28. Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goñi JM, Vilagut G, König HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *Eur J Health Econ*. 2019;20(2):205-16.
29. Schousboe JT, Kerlikowske K, Loh A, Cummings SR. Personalizing Mammography by Breast Density and Other Risk Factors for Breast Cancer: Analysis of Health Benefits and Cost-Effectiveness. *Annals of Internal Medicine*. 2011;155(1):10-20.

30. Lidgren M, Wilking N, Jönsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Quality of Life Research*. 2007;16(6):1073-81.
31. Sankatsing VD, Heijnsdijk EA, van Luijt PA, van Ravesteyn NT, Fracheboud J, de Koning HJ. Cost-effectiveness of digital mammography screening before the age of 50 in The Netherlands. *Int J Cancer*. 2015;137(8):1990-9.
32. Robert Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten. Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. [Accessed: 24.6.2021]. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_for_m.html.
33. Epidemiologisches Krebsregister NRW. Schwerpunktbericht 2. Brustkrebs - Ergebnisse aus dem Reg.-Bez. Münster 1992-2004. [Accessed: 20.09.2021]. Available from: https://www.landeskrebsregister.nrw/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/ekr_nrw_Brustkrebs_web.pdf.
34. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Won JB. Model transparency and validation: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-4. *Value Health*. 2012;15:843-50.
35. Zentrum für Krebsregisterdaten und Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. Berlin: Robert Koch-Institut (Hrsg) 2019. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile.
36. TreeAge Software LLC. TreeAge Pro Healthcare (Version 2021). 2021.
37. Corporation M. Microsoft Excel für Microsoft 365 MSO. 2021.
38. Deutsches Mammographie-Screening-Programm, Kooperationsgemeinschaft Mammographie Berlin. Jahresbericht Evaluation 2018.2020; November. Available from: https://fachservice.mammo-programm.de/download/evaluationsberichte/Jahresbericht-Evaluation_2018.pdf.
39. O'Mahony JF, Naber SK, Normand C, Sharp L, O'Leary JJ, de Kok IM. Beware of Kinked Frontiers: A Systematic Review of the Choice of Comparator Strategies in Cost-Effectiveness Analyses of Human Papillomavirus Testing in Cervical Screening. *Value Health*. 2015;18(8):1138-51.
40. Etzioni R, Gulati R, Mallinger L, Mandelblatt J. Influence of Study Features and Methods on Overdiagnosis Estimates in Breast and Prostate Cancer Screening. *Annals of Internal Medicine*. 2013;158(11):831-8.
41. Lee CI, Etzioni R. Missteps in Current Estimates of Cancer Overdiagnosis. *Acad Radiol*. 2017;24(2):226-9.
42. Van den Bruel A, Jones C, Yang Y, Oke J, Hewitson P. People's willingness to accept overdiagnosis in cancer screening: population survey. *BMJ : British Medical Journal*. 2015;350:h980.
43. Sicsic J, Pelletier-Fleury N, Moumjid N. Women's Benefits and Harms Trade-Offs in Breast Cancer Screening: Results from a Discrete-Choice Experiment. *Value Health*. 2018;21(1):78-88.
44. Brick C, McDowell M, Freeman ALJ. Risk communication in tables versus text: a registered report randomized trial on 'fact boxes'. *R Soc Open Sci*. 2020;7(3):190876.
45. Gigerenzer G, Kolpatzik K. How new fact boxes are explaining medical risk to millions. *Bmj*. 2017;357:j2460.
46. McDowell M, Gigerenzer G, Wegwarth O, Rebitschek FG. Effect of Tabular and Icon Fact Box Formats on Comprehension of Benefits and Harms of Prostate Cancer Screening: A Randomized Trial. *Med Decis Making*. 2019;39(1):41-56.
47. Hinneburg J WC, Ellermann C. Methodenpapier für die Entwicklung von Faktenboxen. Stand: 01.06.2021-2020 01.12.2021. Available from: https://www.hardingcenter.de/sites/default/files/2021-06/Methodenpapier%20des%20Harding-Zentrums_DE_20210616_final_0.pdf.

48. Hillemanns P, Friese K, Dannecker C, Klug S, Seifert U, Iftner T, Hadicke J, Loning T, Horn L, Schmidt D, Ikenberg H, Steiner M, Freitag U, Siebert U, Sroczynski G, Sauerbrei W, Beckmann MW, Gebhardt M, Friedrich M, Munstedt K, Schneider A, Kaufmann A, Petry KU, Schafer APA, Pawlita M, Weis J, Mehnert A, Fehr M, Grimm C, Reich O, Arbyn M, Kleijnen J, Wesselmann S, Nothacker M, Follmann M, Langer T, Jentschke M. Prevention of Cervical Cancer: Guideline of the DGGG and the DKG (S3 Level, AWMF Register Number 015/027OL, December 2017) - Part 2 on Triage, Treatment and Follow-up. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2019;79(2):160-76.
49. Hillemanns P, Friese K, Dannecker C, Klug S, Seifert U, Iftner T, Hadicke J, Loning T, Horn L, Schmidt D, Ikenberg H, Steiner M, Freitag U, Siebert U, Sroczynski G, Sauerbrei W, Beckmann MW, Gebhardt M, Friedrich M, Munstedt K, Schneider A, Kaufmann A, Petry KU, Schafer APA, Pawlita M, Weis J, Mehnert A, Fehr M, Grimm C, Reich O, Arbyn M, Kleijnen J, Wesselmann S, Nothacker M, Follmann M, Langer T, Jentschke M. Prevention of Cervical Cancer: Guideline of the DGGG and the DKG (S3 Level, AWMF Register Number 015/027OL, December 2017) - Part 1 with Introduction, Screening and the Pathology of Cervical Dysplasia. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2019;79(2):148-59.

9. Appendix

9.1. Externe Validierung: zusätzliche Ergebnisse

Tabelle A. 1 Appendix: Zusätzliche Ergebnisse der externen Validierung

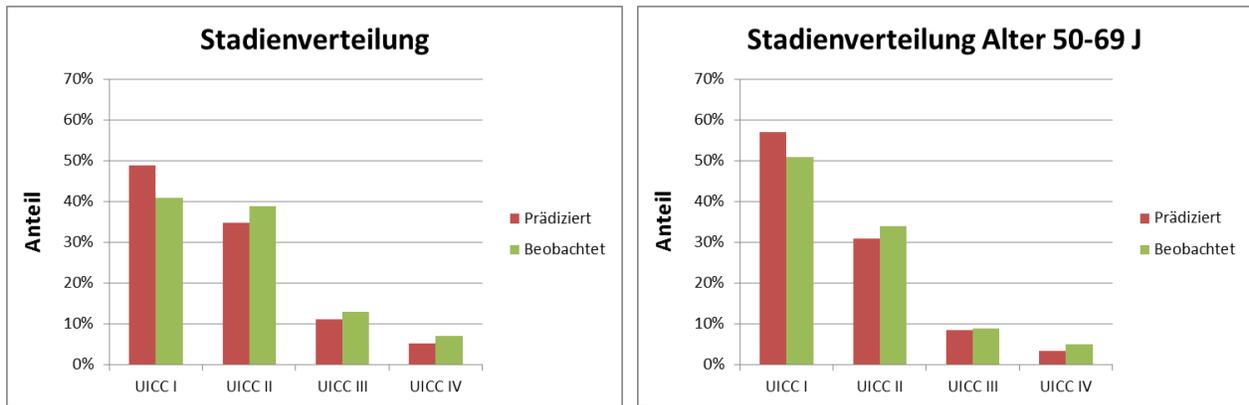
	Modellergebnisse			Beobachtete Daten	Referenz
	30% ¹ /50% ²	42%	50%		
Stadienverteilung					RKI 2016 (35)
UICC I	0,48	0,47	0,49	0,41	
UICC II	0,35	0,35	0,35	0,39	
UICC III	0,11	0,12	0,11	0,13	
UICC IV	0,05	0,06	0,05	0,07	
UICC II+	0,52	0,53	0,51	0,59	
Stadienverteilung in Frauen Alter 50-69J					
UICC I	0,58	0,57	0,60	0,51	RKI 2016 (35)
UICC II	0,31	0,31	0,29	0,34	
UICC III	0,08	0,09	0,08	0,09	
UICC IV	0,03	0,03	0,03	0,05	
UICC II+	0,42	0,43	0,40	0,48	
Stadienverteilung in Frauen Alter 50-69J					Jahresbericht 2018 (38)
DCIS+UICC I		0,824		0,786	
UICC II-IV		0,176		0,21	

J – Jahre; DCIS – ductales Carcinoma in situ; UICC – UICC - Union for International Cancer Control classification; RKI - Robert Koch Institut

¹ im Alter 50-59 Jahre

² im Alter 60-69 Jahre

Teilnahmerate 42 %



Teilnahmerate 30% im Alter 50-59 Jahre, 50% im Alter 60-69 Jahre

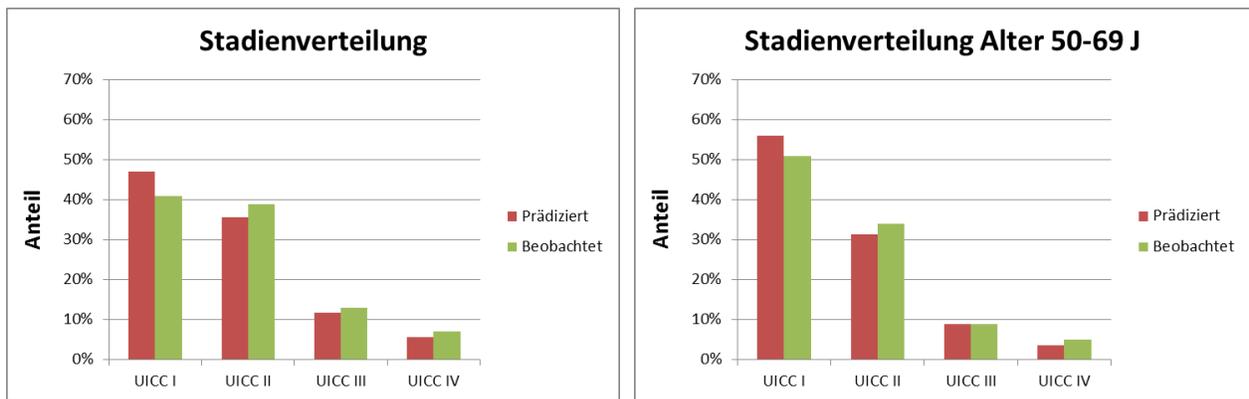


Abbildung A. 1. Appendix: Zusätzliche Ergebnisse der externen Validierung: Stadienverteilung bei unterschiedlichen Teilnahmeraten.

9.2. Sensitivitätsanalysen: zusätzliche Ergebnisse

In den folgenden Tabellen werden zusätzliche Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen zu den Lebensqualitätsdaten und Testgüte der Mammographie, die im Modell verwendet wurden, berichtet.

Tabelle A. 2 Appendix: Sensitivitätsanalyse zur Variation der Lebensqualitätsdaten für alle Alterskategorien pro 100 Frauen.

Strategie	Lebensqualität in allen Alterskategorien um relative 5%						
	Basisfallanalyse			erhöht		reduziert	
	Lebensjahre	QALY	Rel. Diff. (%)	QALY	Rel. Diff. (%)	QALY	Rel. Diff. (%)
Kein Screening	3.847,7	3.310,0	13,98	3.475,5	9,67	3.144,5	18,28
Screening: Alter 50-69 J, 2 J (Ref)	3.870,0	3.322,5	14,15	3.488,7	9,86	3.156,3	18,44
Screening: Alter 50-69 J, 2 J; 70-74 J, 3 J	3.871,2	3.322,9	14,16	3.489,1	9,87	3.156,8	18,46
Screening: Alter 50-74 J, 2 J	3.872,5	3.323,1	14,19	3.489,3	9,90	3.156,9	18,48
Screening: Alter 50-69 J, 2 J; 70-79 J, 3 J	3.872,6	3.323,2	14,19	3.489,5	9,90	3.157,0	18,48
Screening: Alter 50-79 J, 2 J	3.873,4	3.322,9	14,21	3.489,1	9,92	3.156,7	18,50
Screening: Alter 45-69 J, 2 J	3.876,0	3.325,6	14,20	3.491,9	9,91	3.159,3	18,49
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J	3.877,1	3.325,0	14,24	3.491,3	9,95	3.158,7	18,53
Screening: Alter 45-74 J, 2 J	3.877,7	3.326,0	14,23	3.492,3	9,94	3.159,6	18,52
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J; 70-74 J, 3 J	3.878,1	3.325,4	14,25	3.491,7	9,96	3.159,0	18,54
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-74 J, 2 J	3.878,7	3.325,4	14,27	3.491,7	9,98	3.159,0	18,55
Screening: Alter 45-79 J, 2 J	3.879,0	3.325,8	14,26	3.492,2	9,97	3.159,4	18,55
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J; 70-79 J, 3 J	3.879,4	3.325,6	14,28	3.491,9	9,99	3.159,2	18,56
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-79 J, 2 J	3.880,0	3.325,2	14,30	3.491,5	10,01	3.158,9	18,59

J – Jahre; DCIS – ductales Carcinoma in situ; QALY – lebensqualitätsadjustiertes Lebensjahr (quality-adjusted life year); Ref. – Referenzstrategie; Rel. Diff.- relative Differenz

Tabelle A. 3 Appendix: Sensitivitätsanalyse zur Variation der Lebensqualitätsdekremente aufgrund von Screening pro 100 Frauen.

Strategie	Lebensqualitätsdekrement um relative 5%						
	Basisfallanalyse			erhöht		reduziert	
	Lebensjahre	QALY	Rel. Diff. (%)	QALY	Rel. Diff. (%)	QALY	Rel. Diff. (%)
Kein Screening	3.847,7	3.310,0	13,98	3.310,0	13,98	3.310,0	13,98
Screening: Alter 50-69 J, 2 J (Ref)	3.870,0	3.322,5	14,15	3.322,2	14,16	3.322,8	14,14
Screening: Alter 50-69 J, 2 J; 70-74 J, 3 J	3.871,2	3.322,9	14,16	3.322,6	14,17	3.323,3	14,15
Screening: Alter 50-74 J, 2 J	3.872,5	3.323,1	14,19	3.322,7	14,20	3.323,4	14,18
Screening: Alter 50-69 J, 2 J; 70-79 J, 3 J	3.872,6	3.323,2	14,19	3.322,9	14,20	3.323,6	14,18
Screening: Alter 50-79 J, 2 J	3.873,4	3.322,9	14,21	3.322,5	14,22	3.323,3	14,20
Screening: Alter 45-69 J, 2 J	3.876,0	3.325,6	14,20	3.325,2	14,21	3.326,0	14,19
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J	3.877,1	3.325,0	14,24	3.324,5	14,25	3.325,5	14,23
Screening: Alter 45-74 J, 2 J	3.877,7	3.326,0	14,23	3.325,5	14,24	3.326,4	14,22
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J; 70-74 J, 3 J	3.878,1	3.325,4	14,25	3.324,9	14,27	3.325,9	14,24
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-74 J, 2 J	3.878,7	3.325,4	14,27	3.324,9	14,28	3.325,9	14,25
Screening: Alter 45-79 J, 2 J	3.879,0	3.325,8	14,26	3.325,3	14,28	3.326,3	14,25
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J; 70-79 J, 3 J	3.879,4	3.325,6	14,28	3.325,0	14,29	3.326,1	14,26
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-79 J, 2 J	3.880,0	3.325,2	14,30	3.324,6	14,32	3.325,8	14,29

J – Jahre; DCIS – ductales Carcinoma in situ; QALY – lebensqualitätsadjustiertes Lebensjahr (quality-adjusted life year); Ref. – Referenzstrategie; Rel. Diff.- relative Differenz

Tabelle A. 4 Appendix: Sensitivitätsanalyse zur Variation der Lebensqualitätsdekremente aufgrund von positiven Befunden pro 100 Frauen.

Strategie	Lebensqualitätsdekrement um relative 5%						
	Basisfallanalyse			erhöht		reduziert	
	Lebensjahre	QALY	Rel. Diff. (%)	QALY	Rel. Diff. (%)	QALY	Rel. Diff. (%)
Kein Screening	3.847,7	3.310,0	13,98	3.310,0	13,98	3.310,0	13,98
Screening: Alter 50-69 J, 2 J (Ref)	3.870,0	3.322,5	14,15	3.322,4	14,15	3.322,5	14,15
Screening: Alter 50-69 J, 2 J; 70-74 J, 3 J	3.871,2	3.322,9	14,16	3.322,9	14,16	3.323,0	14,16
Screening: Alter 50-74 J, 2 J	3.872,5	3.323,1	14,19	3.323,0	14,19	3.323,1	14,19
Screening: Alter 50-69 J, 2 J; 70-79 J, 3 J	3.872,6	3.323,2	14,19	3.323,2	14,19	3.323,3	14,19
Screening: Alter 50-79 J, 2 J	3.873,4	3.322,9	14,21	3.322,9	14,21	3.323,0	14,21
Screening: Alter 45-69 J, 2 J	3.876,0	3.325,6	14,20	3.325,5	14,20	3.325,7	14,20
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J	3.877,1	3.325,0	14,24	3.324,9	14,24	3.325,1	14,24
Screening: Alter 45-74 J, 2 J	3.877,7	3.326,0	14,23	3.325,9	14,23	3.326,1	14,23
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J; 70-74 J, 3 J	3.878,1	3.325,4	14,25	3.325,3	14,25	3.325,5	14,25
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-74 J, 2 J	3.878,7	3.325,4	14,27	3.325,3	14,27	3.325,5	14,26
Screening: Alter 45-79 J, 2 J	3.879,0	3.325,8	14,26	3.325,7	14,26	3.325,9	14,26
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J; 70-79 J, 3 J	3.879,4	3.325,6	14,28	3.325,5	14,28	3.325,6	14,27
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-79 J, 2 J	3.880,0	3.325,2	14,30	3.325,1	14,30	3.325,3	14,30

J – Jahre; DCIS – ductales Carcinoma in situ; QALY – lebensqualitätsadjustiertes Lebensjahr (quality-adjusted life year); Ref. – Referenzstrategie; Rel. Diff.- relative Differenz

Tabelle A. 5 Appendix: Sensitivitätsanalyse zur Variation der relativen Lebensqualitätsdekremente aufgrund von entdeckter und behandelter DCIS und Brustkrebs pro 100 Frauen.

Strategie	Lebensqualitätsdekrement um relative 5%						
	Basisfallanalyse			erhöht		reduziert	
	Lebensjahre	QALY	Rel. Diff. (%)	QALY	Rel. Diff. (%)	QALY	Rel. Diff. (%)
Kein Screening	3.847,7	3.310,0	13,98	3.314,7	13,85	3.302,3	14,18
Screening: Alter 50-69 J, 2 J (Ref)	3.870,0	3.322,5	14,15	3.327,3	14,02	3.305,4	14,59
Screening: Alter 50-69 J, 2 J; 70-74 J, 3 J	3.871,2	3.322,9	14,16	3.327,8	14,04	3.305,8	14,61
Screening: Alter 50-74 J, 2 J	3.872,5	3.323,1	14,19	3.327,9	14,06	3.305,8	14,63
Screening: Alter 50-69 J, 2 J; 70-79 J, 3 J	3.872,6	3.323,2	14,19	3.328,1	14,06	3.305,9	14,64
Screening: Alter 50-79 J, 2 J	3.873,4	3.322,9	14,21	3.327,8	14,09	3.305,5	14,66
Screening: Alter 45-69 J, 2 J	3.876,0	3.325,6	14,20	3.330,4	14,08	3.306,4	14,70
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J	3.877,1	3.325,0	14,24	3.329,8	14,12	3.305,6	14,74
Screening: Alter 45-74 J, 2 J	3.877,7	3.326,0	14,23	3.330,8	14,10	3.306,6	14,73
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J; 70-74 J, 3 J	3.878,1	3.325,4	14,25	3.330,2	14,13	3.305,9	14,75
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-74 J, 2 J	3.878,7	3.325,4	14,27	3.330,2	14,14	3.305,9	14,77
Screening: Alter 45-79 J, 2 J	3.879,0	3.325,8	14,26	3.330,7	14,14	3.306,2	14,77
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J; 70-79 J, 3 J	3.879,4	3.325,6	14,28	3.330,4	14,15	3.305,9	14,78
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-79 J, 2 J	3.880,0	3.325,2	14,30	3.330,0	14,18	3.305,5	14,81

J – Jahre; DCIS – ductales Carcinoma in situ; QALY – lebensqualitätsadjustiertes Lebensjahr (quality-adjusted life year); Ref. – Referenzstrategie; Rel. Diff. – relative Differenz

Tabelle A. 6 Appendix: Sensitivitätsanalyse Szenario 1: Lebenszeitrisiko für diagnostizierten Brustkrebs, DCIS und Tod durch diagnostizierten Brustkrebs bei einer gleichzeitigen Erhöhung der Sensitivität und Reduktion der Spezifität um absolut 5%.

Strategie	Basisfallanalyse				Szenario 1 (Sensitivität+5%, Spezifität-5%)					
	Lebens- zeit Risiko: diagn. BK (%)	Lebens- zeit Risiko: diagn. DCIS (%)	Lebens- zeit Risiko: Tod durch BK (%)	Lebens- zeit Risiko: diagn. BK (%)	Lebens- zeit Risiko: diagn. DCIS (%)	Lebens- zeit Risiko: Tod durch BK (%)	Rel. Diff. BK (%)	Rel. Diff. DCIS (%)	Rel. Diff. Tod BK (%)	
	Kein Screening	11,12	1,01	4,28	11,12	1,01	4,28	0,000	0,000	0,000
Screening: Alter 50-69 J, 2 J (Ref)	10,78	7,65	3,05	10,77	7,71	3,01	-0,013	0,743	-1,374	
Screening: Alter 50-69 J, 2 J; 70-74 J, 3 J	10,80	7,67	2,94	10,79	7,73	2,89	-0,004	0,744	-1,588	
Screening: Alter 50-74 J, 2 J	10,83	7,71	2,80	10,83	7,76	2,75	0,006	0,746	-1,759	
Screening: Alter 50-69 J, 2 J; 70-79 J, 3 J	10,86	7,76	2,76	10,86	7,82	2,71	0,023	0,772	-1,956	
Screening: Alter 50-79 J, 2 J	10,89	7,79	2,68	10,89	7,85	2,63	0,026	0,763	-1,966	
Screening: Alter 45-69 J, 2 J	10,71	8,60	2,80	10,70	8,67	2,75	-0,018	0,760	-1,817	
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J	10,70	8,67	2,77	10,70	8,73	2,72	-0,010	0,626	-1,750	
Screening: Alter 45-74 J, 2 J	10,74	8,65	2,64	10,74	8,71	2,58	-0,005	0,769	-2,122	
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J; 70-74 J, 3 J	10,72	8,70	2,66	10,72	8,76	2,61	0,000	0,638	-1,998	
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-74 J, 2 J	10,74	8,71	2,60	10,74	8,77	2,55	0,003	0,636	-2,055	
Screening: Alter 45-79 J, 2 J	10,83	8,76	2,45	10,83	8,83	2,39	0,026	0,783	-2,489	
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J; 70-79 J, 3 J	10,79	8,80	2,49	10,79	8,86	2,43	0,030	0,665	-2,403	
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-79 J, 2 J	10,82	8,83	2,41	10,83	8,88	2,36	0,034	0,651	-2,422	

J – Jahre; diagn. – diagnostiziert; DCIS – ductales Carcinoma in situ; Ref. – Referenzstrategie; Rel. Diff. – relative Differenz; BK – Brustkrebs

Tabelle A. 7 Appendix: Sensitivitätsanalyse Szenario 2: Lebenszeitrisiko für diagnostizierten Brustkrebs, DCIS und Tod durch diagnostizierten Brustkrebs bei einer gleichzeitigen Reduktion der Sensitivität und Erhöhung der Spezifität um absolut 5%.

Strategie	Basisfall			Szenario 2 (Sensitivität-5%, Spezifität+5%)					
	Lebenszeit Risiko: diagn. BK (%)	Lebenszeit Risiko: diagn. DCIS (%)	Lebenszeit Risiko: Tod durch BK (%)	Lebenszeit Risiko: diagn. BK (%)	Lebenszeit Risiko: diagn. DCIS (%)	Lebenszeit Risiko: Tod durch BK (%)	Rel. Diff. BK (%)	Rel. Diff. DCIS (%)	Rel. Diff. Tod BK (%)
Kein Screening	11,12	1,01	4,28	11,12	1,01	4,28	0,000	0,000	0,000
Screening: Alter 50-69 J, 2 J (Ref)	10,78	7,65	3,05	10,78	7,59	3,09	0,019	-0,877	1,456
Screening: Alter 50-69 J, 2 J; 70-74 J, 3 J	10,80	7,67	2,94	10,80	7,61	2,99	0,009	-0,871	1,678
Screening: Alter 50-74 J, 2 J	10,83	7,71	2,80	10,83	7,64	2,85	-0,002	-0,870	1,867
Screening: Alter 50-69 J, 2 J; 70-79 J, 3 J	10,86	7,76	2,76	10,85	7,69	2,82	-0,018	-0,898	2,063
Screening: Alter 50-79 J, 2 J	10,89	7,79	2,68	10,89	7,72	2,73	-0,023	-0,888	2,090
Screening: Alter 45-69 J, 2 J	10,71	8,60	2,80	10,71	8,53	2,86	0,024	-0,871	1,927
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J	10,70	8,67	2,77	10,70	8,61	2,82	0,014	-0,710	1,867
Screening: Alter 45-74 J, 2 J	10,74	8,65	2,64	10,74	8,57	2,70	0,010	-0,877	2,253
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J; 70-74 J, 3 J	10,72	8,70	2,66	10,72	8,64	2,72	0,004	-0,720	2,124
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-74 J, 2 J	10,74	8,71	2,60	10,74	8,65	2,66	0,000	-0,718	2,194
Screening: Alter 45-79 J, 2 J	10,83	8,76	2,45	10,83	8,68	2,52	-0,022	-0,892	2,648
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J; 70-79 J, 3 J	10,79	8,80	2,49	10,79	8,73	2,56	-0,027	-0,747	2,550
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-79 J, 2 J	10,82	8,83	2,41	10,82	8,76	2,48	-0,032	-0,734	2,590

J – Jahre; diagn. – diagnostiziert; DCIS – ductales Carcinoma in situ; Ref. – Referenzstrategie; Rel. Diff. – relative Differenz; BK – Brustkrebs

Tabelle A. 8 Appendix: Sensitivitätsanalyse: Verhinderte Brustkrebstodesfälle und positive Screeningbefunde bei einer Erhöhung oder Reduktion der falsch-negativen Rate (1-Sensitivität) um relativ 5% des Ausgangswertes in der Basisfallanalyse.

Strategie	Basisfallanalyse			Falsch-negative Rate um relativ 5%						
				erhöht			reduziert			
	Verh. Todesfälle pro 100 Frauen (n)	Positive Befunde pro 100 Frauen (n)	Verh. Todesfälle pro 100 Frauen (n)	Positive Befunde pro 100 Frauen (n)	Rel. Diff. Verh. Todes- fälle (%)	Rel. Diff. Positive Befunde (%)	Verh. Todesfälle pro 100 Frauen (n)	Positive Befunde pro 100 Frauen (n)	Rel. Diff. Verh. Todes- fälle (%)	Rel. Diff. Positive Befunde (%)
Kein Screening	0,00	0	0,00	0	0,00	0,00	0,00	0	0,00	0,00
Screening: Alter 50-69 J, 2 J (Ref)	1,23	87	1,22	98	-0,69	13,37	1,24	98	0,68	13,45
Screening: Alter 50-69 J, 2 J; 70-74 J, 3 J	1,34	93	1,33	105	-0,69	13,08	1,34	105	0,68	13,16
Screening: Alter 50-74 J, 2 J	1,47	105	1,46	118	-0,66	12,31	1,48	118	0,65	12,39
Screening: Alter 50-69 J, 2 J; 70-79 J, 3 J	1,51	104	1,50	117	-0,69	12,76	1,52	117	0,68	12,85
Screening: Alter 50-79 J, 2 J	1,60	115	1,59	129	-0,64	11,92	1,61	129	0,64	12,00
Screening: Alter 45-69 J, 2 J	1,47	123	1,46	136	-0,77	10,88	1,48	137	0,76	10,96
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J	1,51	147	1,50	161	-0,73	9,21	1,52	161	0,72	9,27
Screening: Alter 45-74 J, 2 J	1,64	135	1,62	149	-0,75	10,56	1,65	149	0,74	10,64
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J; 70-74 J, 3 J	1,62	153	1,60	168	-0,73	9,21	1,63	168	0,72	9,28
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-74 J, 2 J	1,68	159	1,66	174	-0,71	9,06	1,69	174	0,70	9,12
Screening: Alter 45-79 J, 2 J	1,82	151	1,81	167	-0,72	10,29	1,83	167	0,71	10,37
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J; 70-79 J, 3 J	1,78	164	1,77	179	-0,73	9,29	1,80	180	0,72	9,35
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-79 J, 2 J	1,86	175	1,85	191	-0,68	8,97	1,87	191	0,67	9,03

J – Jahre; Rel. Diff. – Relative Differenz; Ref. – Referenzstrategie; Verh. – Verhinderte

Tabelle A. 9 Appendix: Sensitivitätsanalyse: Verhinderte Brustkrebstodesfälle und positive Screeningbefunde bei einer Erhöhung oder Reduktion der falsch-positiven Rate (1-Sensitivität) um relativ 5% des Ausgangswertes in der Basisfallanalyse.

Strategie	Basisfallanalyse		Falsch-positiven Rate um relativ 5%							
			erhöht				reduziert			
	Verh. Todesfälle pro 100 Frauen (n)	Positive Befunde pro 100 Frauen (n)	Verh. Todesfälle pro 100 Frauen (n)	Positive Befunde pro 100 Frauen (n)	Rel. Diff. Verh. Todesfälle (%)	Rel. Diff. Positive Befunde (%)	Verh. Todesfälle pro 100 Frauen (n)	Positive Befunde pro 100 Frauen (n)	Rel. Diff. Verh. Todesfälle (%)	Rel. Diff. Positive Befunde (%)
Kein Screening	0,00	0	0,00	0			0,00	0		
Screening: Alter 50-69 J, 2 J (Ref)	1,23	98	1,23	103	0,00	4,41	1,23	94	0,00	-4,41
Screening: Alter 50-69 J, 2 J; 70-74 J, 3 J	1,34	105	1,34	110	0,00	4,42	1,34	100	0,00	-4,42
Screening: Alter 50-74 J, 2 J	1,47	118	1,47	123	0,00	4,45	1,47	112	0,00	-4,45
Screening: Alter 50-69 J, 2 J; 70-79 J, 3 J	1,51	117	1,51	122	0,00	4,43	1,51	112	0,00	-4,43
Screening: Alter 50-79 J, 2 J	1,60	129	1,60	135	0,00	4,47	1,60	123	0,00	-4,47
Screening: Alter 45-69 J, 2 J	1,47	137	1,47	143	0,00	4,51	1,47	130	0,00	-4,51
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J	1,51	161	1,51	168	0,00	4,58	1,51	154	0,00	-4,58
Screening: Alter 45-74 J, 2 J	1,64	149	1,64	156	0,00	4,52	1,64	143	0,00	-4,52
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J; 70-74 J, 3 J	1,62	168	1,62	175	0,00	4,58	1,62	160	0,00	-4,58
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-74 J, 2 J	1,68	174	1,68	182	0,00	4,58	1,68	166	0,00	-4,58
Screening: Alter 45-79 J, 2 J	1,82	167	1,82	174	0,00	4,53	1,82	159	0,00	-4,53
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-69 J, 2 J; 70-79 J, 3 J	1,78	180	1,78	188	0,00	4,57	1,78	171	0,00	-4,57
Screening: Alter 45-49 J, 1 J; 50-79 J, 2 J	1,86	191	1,86	200	0,00	4,59	1,86	182	0,00	-4,59

J – Jahre; Rel. Diff. – Relative Differenz; Ref. – Referenzstrategie; Verh. – Verhinderte

A5 Kommentare

A5.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden 8 systematische Übersichten [7,28,31,48,110-113] identifiziert: 7 Übersichtsarbeiten enthalten nach Alterssubgruppen differenzierte Auswertungen bzw. Schlussfolgerungen, und 1 Arbeit [113] betrachtet ausschließlich Frauen unter 50 Jahren. Obwohl sich die systematischen Übersichtsarbeiten (genauso wie die vorliegende Nutzenbewertung) fast ausschließlich mit denselben Primärstudien beschäftigten, kommen die Arbeiten in Bezug auf Frauen unter 50 Jahren und über 69 Jahre zu unterschiedlichen Schlussfolgerungen, sowohl in Bezug auf die Reduktion der brustkrebspezifischen Mortalität als auch in Bezug auf die Nutzen-Schaden-Abwägung insgesamt. Dies stellen auch Mandrik et al. [110] fest, in deren systematische Übersichtsarbeit ausschließlich systematische Übersichtsarbeiten einbezogen wurden (Review of Reviews).

Für die Frauen unter 50 Jahren und ab 70 Jahren stellen die Autorinnen und Autoren aller Arbeiten mit eigener metaanalytischer Zusammenfassung übereinstimmend eine statistisch nicht signifikante Reduktion der brustkrebspezifischen Mortalität für beide Altersgruppen fest [28,31,48,112]. Dabei sind die Ergebnisse bei den Frauen ab 70 Jahren wegen der begrenzten Datenbasis mit größerer Schätzunsicherheit behaftet, d. h., es finden sich breitere Konfidenzintervalle.

In den Schlussfolgerungen werden die Ergebnisse in manchen Arbeiten als Vorteil interpretiert [28,112], in anderen hingegen als nicht ausreichend, um eine Empfehlung für ein allgemeines Screening dieser Altersgruppen [113] bzw. generell für alle Altersgruppen [31] auszusprechen. Aus 2 systematischen Übersichtsarbeiten lässt sich keine klare Positionierung oder Empfehlung für oder gegen ein allgemeines Screening in diesen Altersgruppen ableiten [48,111]. Bei 2 weiteren ist dies wegen des Fokus dieser Arbeiten auch nicht zu erwarten gewesen [7,110]. Mandrik et al. [110], deren Zielsetzung darin bestand, die Variabilität zwischen den systematischen Reviews zu untersuchen und zu erklären, können keinen Faktor ausmachen, der die Unterschiede zwischen den Schlussfolgerungen der 58 eingeschlossenen Arbeiten erklären könnte.

A5.2 Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien

Die deutsche S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms [3] empfiehlt die Teilnahme am 2-jährigen nationalen Mammografie-Screening-Programm für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren. Für Frauen ab einem Alter von 70 Jahren wird die Teilnahme an Früherkennungsmaßnahmen unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils und des Gesundheitsstatus sowie einer mehr als 10-jährigen Lebenserwartung empfohlen. Für Frauen im Alter zwischen 40 und 49 Jahren empfiehlt die Leitlinie die Teilnahme nach individueller Risikoanalyse, einer Nutzen-Risiko-Abwägung und unter Berücksichtigung der Präferenzen und der Einwände der Frau. Angaben zum empfohlenen Intervall des Screenings bei Frauen zwischen 40 und 49 Jahren sowie ≥ 70 Jahre

enthält die Leitlinie nicht. Sie verweist allerdings darauf, dass Forschungsbedarf hinsichtlich der Optimierung des Screeningprogramms bezüglich der Altersgrenzen und der Nutzen-Risiko-Relation betreffend eines Screenings zwischen 45 und 49 Jahren sowie ≥ 70 Jahre besteht.

Die Leitlinie der ECIBC empfiehlt für Frauen im Alter zwischen 45 und 49 Jahren und im Alter zwischen 70 und 74 Jahren jeweils die Teilnahme an einem 2- oder 3-jährigen Screening [34]. Als Datenbasis für diese Empfehlungen wurden im Wesentlichen die auch diesem Bericht zugrunde liegenden RCTs herangezogen.

Für Frauen im Alter zwischen 45 und 49 Jahren wurde kein Vorteil eines Screenings in Bezug auf die Endpunkte Gesamtmortalität, brustkrebsspezifische Mortalität, Mastektomien, Konsequenzen aus falsch-positiven Befunden und Überdiagnosen festgestellt. Allerdings war das Risiko für das Auftreten von Tumoren der Stadien IIA und höher bei Frauen mit Screening geringer als für Frauen ohne Screening. Basierend darauf empfehlen die Autorinnen und Autoren ein Screening für Frauen im Alter zwischen 45 und 49 Jahren, was im Wesentlichen der Empfehlung des vorliegenden Berichts entspricht.

Für Frauen im Alter zwischen 70 und 74 Jahren stellt die ECIBC in Übereinstimmung mit dem vorliegenden Bericht keinen statistisch signifikanten Effekt des Screenings hinsichtlich der Endpunkte Gesamtmortalität und brustkrebsspezifische Mortalität fest. Mit der Begründung, dass sich der relative Effekt für diese Altersgruppe nicht wesentlich von dem in anderen Altersgruppen (50–69 Jahre) unterscheidet, leiten die Autorinnen und Autoren an dieser Stelle einen Vorteil des Screenings ab. Dies entspricht auch den Empfehlungen des vorliegenden Berichts.

Ferner wurden in der ECIBC-Leitlinie in dieser Altersgruppe für die Endpunkte Mastektomien, Konsequenzen aus falsch-positiven Befunden und Überdiagnosen aufgrund der nicht ausreichenden Datenlage Beobachtungsstudien herangezogen oder Effekte aus anderen Altersgruppen (50–69 Jahre) extrapoliert. Der in der Leitlinie angegebene Anteil von Frauen mit Biopsie nach auffälligem Screeningbefund (sowohl mit benignem als auch mit malignem Biopsie-Befund) entspricht dabei etwa den im vorliegenden Bericht herangezogenen Daten (ECIBC: 2,2 %; vorliegender Bericht basierend auf [12]: 1,8 %). Bei den Überdiagnosen bezogen auf Frauen, die während der Screeningphase eine Brustkrebsdiagnose erhalten haben, wird in der Leitlinie mit 17,3 % (95 %-KI: [14,7; 20,0]) ein ähnliches Risiko angegeben wie im vorliegenden Bericht (siehe Abschnitt 4.5.2.5). Die Autorinnen und Autoren ordnen dies als moderaten Schaden ein. Da sie diesem moderaten Schaden auf der anderen Seite einen Vorteil bezüglich der Mortalität gegenübergestellt sehen, empfehlen sie in Übereinstimmung mit dem vorliegenden Bericht ein Screening für Frauen im Alter zwischen 70 und 74 Jahren. Gleichzeitig weisen sie auf weiteren Forschungsbedarf hin in Bezug auf den inkrementellen Nutzen und Schaden eines weitergeführten Screenings bei Frauen, die bis zum Alter von 69 Jahren bereits gescreent wurden.

Aufgrund der auch in dieser Leitlinie festgestellten teilweise nicht ausreichenden Datenlage hinsichtlich beider Fragestellungen der vorliegenden Bewertung wurden vor allem für die Empfehlungen zum Untersuchungsintervall des Screenings die Daten von Beobachtungsstudien und Modellierungsstudien herangezogen [34]. Die sowohl in der ECIBC-Leitlinie als auch für den vorliegenden Bericht herangezogenen RCTs haben eine maximale Screeningintervalllänge von 24 Monaten. Die Empfehlung für ein 3-jähriges Screeningintervall resultiert ausschließlich aus Daten von Beobachtungsstudien oder Modellierungen [34]. Insgesamt raten die Autorinnen und Autoren der Leitlinie bei Festlegung des Screeningintervalls für Frauen zwischen 45 und 49 Jahren sowie zwischen 70 und 74 Jahren dazu, die bestehenden nationalen Screeningprogramme, die national teilweise sehr unterschiedlichen Möglichkeiten des Zugangs für Frauen zu den Screeningprogrammen sowie die Präferenzen der Frauen und der Entscheidungsträger zu berücksichtigen.

A5.3 Kritische Reflexion des Vorgehens

A5.3.1 Betrachtete Studientypen: quasirandomisierte Studien

Es wurden für die vorliegende Bewertung RCTs herangezogen sowie Studien, die von den Autorinnen und Autoren als randomisiert bezeichnet, jedoch im Rahmen der vorliegenden Bewertung als quasirandomisierte Studien aufgefasst wurden.

Mit der Stockholm-Studie wurde auch eine solche, als quasirandomisiert eingeschätzte Studie eingeschlossen. Der in dieser Studie angewandte aktive Zuteilungsmechanismus, die Zuteilung zu den Gruppen anhand des Geburtsdatums, stellt keine adäquate Randomisierungsmethode dar. Denn bei diesem Vorgehen ist es möglich, Einfluss auf die Zuteilung zu den Gruppen zu nehmen. So könnte – falls den zuteilenden Personen das Geburtsdatum bekannt ist – die potenzielle Teilnehmerin gar nicht erst in die Studie eingeschlossen werden, wenn sie nicht der „gewünschten“ Gruppe zugeteilt würde. Aus diesem Grund wird bei einer solchen Studie von einer geringen Ergebnissicherheit ausgegangen. In der Stockholm-Studie kann jedoch von einem Einschluss (nahezu) vollständiger Alterskohorten der Region ausgegangen werden, was das Risiko der aktiven Beeinflussung der Gruppenzuteilung reduziert. Der Unterschied in der Ergebnissicherheit der Stockholm-Studie zu den 6 Studien mit mäßiger Ergebnissicherheit erschien daher nicht sehr groß. Aus diesem Grund erschien es adäquat, die Stockholm-Studie in der vorliegenden Bewertung zu berücksichtigen.

A5.3.2 Stellenwert von Beobachtungsstudien

Zwar reichte die Datenbasis für Fragestellung 2 (Frauen ab 70 Jahren) aus, um gemeinsam mit der Übertragbarkeit von Effekten aus jüngeren Altersgruppen und den Ergebnissen der Modellierung endpunktübergreifend einen Anhaltspunkt für einen Nutzen des Screenings festzustellen. Sie war jedoch nicht ausreichend zur Beurteilung der Größe von Effekten der vorliegenden Endpunkte. Dennoch erschien es in dieser Bewertung nicht sinnvoll, die Einschlusskriterien bezüglich der Studientypen auf Studien niedrigerer Evidenzstufe auszuweiten, z. B. prospektive vergleichende Kohortenstudien. Denn zum einen sind bislang keine hochwertigen Beobachtungsstudien mit Daten zu einem Screening in der Altersgruppe

70 bis 79 Jahre bekannt. (Anhand der Sichtung der systematischen Übersichtsarbeiten im Rahmen der Informationsbeschaffung – siehe Abschnitt A7.1 – konnten gar keine Beobachtungsstudien mit Daten zu einem Screening in dieser Altersgruppe identifiziert werden, lediglich eine Beobachtungsstudie zum Vergleich gescreenter gegenüber ungescreenten Frauen ab 80 Jahren [38].) Zum anderen ist fraglich, ob solche Studien einen wesentlichen Informationsgewinn für die Schlussfolgerungen auf Basis der bereits eingeschlossenen Studien und der Modellierung hätten erwarten lassen.

Im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht wurden mehrere Beobachtungsstudien eingereicht, auf die die Stellungnehmenden ihre jeweilige Argumentation stützten. Diese Studien werden im Folgenden adressiert.

In der Studie **Hübner 2020** [114] werden auf Basis von Daten des deutschen Krebsregisters sowie der Todesursachenstatistik altersgruppenspezifische (30 bis 49 Jahre, 50 bis 69 Jahre und ab 70 Jahre) Trends in der Brustkrebs-Inzidenz, der Stadienverteilung und der brustkrebspezifischen Sterblichkeit betrachtet und Daten von ost- und westdeutschen Bundesländern miteinander verglichen. Verfügbar war der Zeitraum ab 1990 (bzw. ab 1995 bezüglich der Inzidenz und Stadienverteilung) bis 2016. Ein Vergleich eines gescreenten gegenüber einem hinreichend ähnlichen ungescreenten Kollektiv konnte aufgrund der Datenstruktur nicht erfolgen. Jedoch erlaubt die Darstellung einen Vergleich von Altersgruppen, die derzeit zum organisierten Mammografie-Screening eingeladen werden, gegenüber Altersgruppen, die derzeit nicht eingeladen werden. Die Stellungnehmenden führen diese Referenz an, um darzulegen, dass bei den zum Screening eingeladenen Frauen die brustkrebspezifische Mortalität sinke, während sie bei Frauen ab 70 Jahren erhöht sei. Inwiefern die in den Altersgruppen unterschiedlichen Muster der brustkrebspezifischen Mortalität durch einen Screeningeffekt oder andere Ursachen, insbesondere die mit dem Alter ansteigende brustkrebspezifische Mortalität, (mit-)bedingt sind, lässt sich designbedingt nicht trennen. Auch die Autorinnen und Autoren nennen alternative Erklärungen, z. B. verbesserte therapeutische Möglichkeiten und intensivere Therapien bei Frauen unter 70 Jahren im Vergleich zu älteren. Entsprechend vorsichtig fällt die Schlussfolgerung der Autorinnen und Autoren aus in Bezug auf das Mammografie-Screening als ursächliche Erklärung für die gefundenen Entwicklungen. Nach ihrer Ansicht legten die Ergebnisse nahe, dass das Screeningprogramm zur reduzierten brustkrebspezifischen Mortalität der Frauen von 50 bis 69 Jahre beitrage, stellten jedoch keinen Beweis dar. In der vorliegenden Bewertung stellt sich jedoch ohnehin nicht die Frage, ob das derzeitige Screening bei 50- bis 69-Jährigen einen Effekt auf die brustkrebspezifische Mortalität hat. Die eigentliche Frage, ob und in welchem Maße auch Frauen ab 70 Jahre von einem Screening hinsichtlich einer Senkung der Mortalität profitieren, lässt sich anhand dieser Daten designbedingt nicht beantworten.

In der Studie **Jansen 2020** [115] werden auf Basis von Registerdaten altersgruppenspezifische Trends im Zeitraum 1975 bis 2015 in der Brustkrebs-Inzidenz, der Stadienverteilung und der brustkrebspezifischen Sterblichkeit zweier Länder – Deutschland und USA – verglichen. In den USA wird gemäß Autorinnen und Autoren derzeit ein Screening bis zum Alter von

74 Jahren empfohlen, sodass die beiden Länder den Vergleich eines längeren (USA, bis 74 Jahre) gegenüber einem kürzeren Screening (Deutschland, bis 69 Jahre) umfassen. Die Stellungnehmenden schließen offenbar in Bezug auf die Altersgruppe ab 70 Jahren vom Vergleich der beiden Länder auf einen Effekt des Mammografie-Screenings. Dies werde nach Ansicht der Stellungnehmenden gezeigt durch die geringere relative 5-Jahres-Überlebensrate und die ungünstigere Stadienverteilung in Deutschland gegenüber den USA. Tatsächlich war die altersstandardisierte brustkrebspezifische Mortalität im Jahr 2015 bei Frauen ab 70 Jahren in Deutschland um 44,9 % höher als in den USA, während dieser Unterschied bei 50- bis 69-Jährigen geringer ausgeprägt war. Der Anteil der prognostisch günstigeren Stadien war im Zeitraum ab 1998 in den USA mit jeweils ca. 53 bis 54 % (Stadium I) bzw. 30 bis 32 % (Stadium II) deutlich höher als in Deutschland mit ca. 26 bis 28 % (Stadium I) bzw. 41 bis 43 % (Stadium II). Neben Unterschieden in den Empfehlungen zum Screeningangebot der Frauen ab 70 Jahren sind jedoch eine Reihe weiterer Unterschiede zwischen den Ländern vorhanden, die diese Unterschiede (mit-)begründen können. Die Autorinnen und Autoren nennen hier z. B. sozioökonomische Faktoren und mögliche Unterschiede in der Versorgung von Krebspatientinnen. Darüber hinaus werden methodische Limitationen wie eingeschränkte Repräsentativität und mögliche Qualitätsunterschiede der Registerdaten genannt, die ebenfalls als Einflussfaktoren infrage kommen. Die Autorinnen und Autoren schlussfolgern, dass die beobachteten Unterschiede jedoch eher auf die unterschiedliche Inanspruchnahme des Mammografie-Screenings zurückzuführen sein dürften. Hierbei ist allerdings – neben dem Unterschied in der oberen Altersgrenze des Screenings – auch an die ca. 2 Jahrzehnte frühere Einführung des Screenings und die höhere Teilnehmerate in den USA zu denken, wie auch die Autorinnen und Autoren vermuten. Es lässt sich also auf Basis dieser Ergebnisse ein Einfluss der in den USA höheren Altersgrenze zwar vermuten. Deren Beitrag lässt sich jedoch nicht trennen von den anderen bekannten und unbekanntem Einflussfaktoren.

In der Studie **Katalinic 2020** [116] werden – ebenfalls auf Basis von Daten des deutschen Krebsregisters und der Todesursachenstatistik – altersgruppenspezifische Trends im Zeitraum 1998 bis 2016 in der Brustkrebs-Inzidenz (DCIS und invasive Tumore separat), der Stadienverteilung und der brustkrebspezifischen Sterblichkeit analysiert. Ein Fokus dieser Arbeit liegt dabei auf dem Vergleich eines Zeitraums vor Beginn des organisierten Screenings (2003 / 2004) gegenüber einem Zeitraum nach dessen Beginn (2015 / 2016). Die Stellungnehmenden führen diese Studie an, um darzulegen, dass die brustkrebspezifische Sterblichkeit in den derzeit vom Screening umfassten Altersgruppen anhaltend reduziert werde, während sie in der Altersgruppe 70 bis 79 Jahre sogar leicht ansteige. Die Stellungnehmenden formulieren daraus die Forderung nach einer Ausweitung der Altersgrenzen, was darauf schließen lässt, dass sie auf Basis der unterschiedlichen Mortalitätsentwicklung in gescreenten und ungescreenten Altersgruppen einen hinreichenden Nachweis für einen Effekt des Screenings – auch in der Altersgruppe der Frauen ab 70 Jahren – sehen. Tatsächlich zeigen die Ergebnisse dieser Studie ein Mortalitätsmuster, wie es bei einem Effekt des Screenings auch zu erwarten war. Die Fragestellung des vorliegenden Berichts bezieht sich jedoch nicht darauf, welche Effekte das bereits angebotene Screening hat, sondern welchen es bei einer Ausweitung auf Frauen ab

70 Jahren hätte. Dies lässt sich auf Basis dieser Daten nicht beurteilen, weil die Frauen dieser Altersgruppe bisher als (weitgehend) ungescreent betrachtet werden müssen. Ob dieselben Muster – insbesondere eine Reduktion der brustkrebsspezifischen Mortalität und eine Verschiebung hin zu prognostisch günstigeren Tumoren – in ähnlicher Weise in der hier interessierenden Altersgruppe auftreten würden, bleibt anhand dieser Daten unbekannt.

Die Publikation **Waldmann 2021** [117], die in der Stellungnahme gemeinsam mit der Studie Katalinic 2020 genannt wird, kann als deren Ergänzung gesehen werden. In dieser Analyse wird untersucht, wie sich der in Katalinic 2020 beobachtete Trend der altersspezifischen Brustkrebs-Mortalität bis zum Jahr 2018 fortsetzt. Es zeigen sich im Wesentlichen übereinstimmende Ergebnisse.

Die Studie **Otto 2012** [118] ist eine bevölkerungsbasierte Fall-Kontroll-Studie mit Registerdaten der Jahre 1990 bis 2003 aus den Niederlanden. In den Niederlanden wurde das Mammografiescreening im Jahr 1998 auf Frauen bis 75 Jahre ausgeweitet. Die Fälle bildeten Frauen, die an Brustkrebs erkrankt und anschließend (an Brustkrebs oder anderer Ursache) verstorben sind. Die anhand verschiedener Merkmale gematchte Kontrollpopulation setzte sich zusammen aus 1) noch lebenden oder 2) verstorbenen Frauen ohne Brustkrebsdiagnose, 3) aus noch lebenden Frauen mit Brustkrebsdiagnose und 4) Frauen, die eine Brustkrebsdiagnose erhalten haben, aber an einer anderen Ursache verstorben sind. Die Stellungnehmenden fordern, auch eine solche Studie zur Rechtfertigung eines Screenings heranzuziehen, da sie eine Senkung der brustkrebsspezifischen Sterblichkeit bei Frauen über 70 Jahre zeigen können.

Die Autorinnen und Autoren der Studie berichten in nach Altersgruppen getrennten Analysen (50–69 Jahre, 50–75 Jahre, 70–75 Jahre) eine Assoziation zwischen der Teilnahme am Screening und einer verminderten Brustkrebssterblichkeit. Obwohl in der Studie eine mögliche Verzerrung durch Selbstselektion mithilfe eines Korrekturfaktors berücksichtigt wurde, bleibt designbedingt weiterhin ein nicht unerhebliches Risiko für Verzerrungen (residuelles Confounding, siehe z. B. [119]). Demografische Angaben zu den Fällen und Kontrollen fehlen weitgehend, daher ist außerdem unbekannt, inwieweit sich die gescreenten und ungescreenten Gruppen auch bezüglich anderer Faktoren, z. B. altersbedingter Komorbiditäten, unterscheiden. Insbesondere bleibt unklar, wie sich die Kontrollpopulation genau zusammensetzt, also wie hoch jeweils die Anteile der 4 oben genannten Gruppen sind. Darüber hinaus dürfte der betrachtete Zeitraum – 2 bis 7 Jahre seit Erweiterung der Altersgrenze – zu kurz sein, um bereits einen Mortalitätseffekt des zusätzlichen Screenings zwischen 70 und 75 Jahren abbilden zu können. Entsprechend vorsichtig sollte die anhand dieser Daten gezeigte Assoziation zwischen Screeningteilnahme und geringerer brustkrebsspezifischer Sterblichkeit interpretiert werden. Einen kausalen Zusammenhang zwischen Screening und Brustkrebsmortalität kann die Studie daher nicht zeigen.

Die Studie **Ryser 2022** [41] ermittelt anhand von Daten eines US-amerikanischen Brustkrebs-Registers (Breast Cancer Surveillance Consortium registries) aus den Jahren 2000 bis 2018 altersspezifische Überdiagnoseraten mithilfe von bayesscher Inferenz. Die Stellungnehmenden

führen diese Referenz an, um darzulegen, dass der Anteil der Überdiagnosen bei 70- bis 74-Jährigen zwar ansteige, dieser Anstieg sich jedoch auf progressive Karzinome beziehe und damit deren Behandlung notwendig sei. Tatsächlich legt diese Analyse anhand von Schätzungen nahe, dass die Rate der Überdiagnosen mit höherem Alter ansteigt, also mit größerer Wahrscheinlichkeit ein Schaden durch eine Überdiagnose entsteht. Gemäß diesen Berechnungen beruht der Anstieg dabei primär auf der steigenden Rate progressiver Tumore, während die Rate der nicht progressiven Tumore ab ca. 55 Jahren konstant bleibt. Progressiv bedeutete in diesem Zusammenhang, dass der Tumor zwar weiterwächst, aber die Frau vor dem Auftreten von Symptomen an einer anderen Ursache verstirbt. Die Differenzierung von progressiv und nicht progressiv ist allerdings nur rechnerisch möglich und rein theoretisch. In beiden Fällen handelt es sich um Tumore, die zu Lebzeiten keine Symptome verursacht hätten und deren Therapie daher unnötig war. Die angeführte Studie Ryser 2022 legt also – anders als von den Stellungnehmenden impliziert – eine mit zunehmendem Alter größere Wahrscheinlichkeit für einen Schaden durch Überdiagnosen nahe.

Die Studie **Trocchi 2019** [120] betrachtet Mastektomieraten und die Raten brusterhaltender Therapien anhand von Krankenhaus-Abrechnungsdaten aus Deutschland. Die Ergebnisse werden zum einen zwischen den Altersgruppen verglichen (unter 50 Jahre, 50 bis 69 Jahre und ab 70 Jahre) und zum anderen im Zeitverlauf, das heißt, vor und nach Einführung des organisierten Mammografiescreenings, wofür die Jahre 2005 und 2015 ausgewählt wurden. Die Stellungnehmenden führen diese Studie an, um zu zeigen, dass sich die Mastektomierate nach Einführung des Screenings verringert habe. Tatsächlich zeigen die Ergebnisse dieser Studie für die Altersgruppen 50 bis 69 Jahre und ≥ 70 Jahre bei invasiven Tumoren eine Verringerung der Mastektomieraten im Vergleich der Jahre 2005 und 2015 (Raten jeweils bezogen auf die Personenjahre der gesamten weiblichen Population der Altersgruppe und des jeweiligen Jahres). Im Kontext des Endpunkts Mastektomien verweisen die Stellungnehmenden außerdem auf die aus ihrer Sicht „veralteten“ Ergebnisse aus den eingeschlossenen RCTs. Ein direkter Vergleich der Häufigkeit von Mastektomien früher, also zur Zeit der Durchführung der Studie CNBSS mit Daten zu diesem Endpunkt, und heute, also anhand der Daten aus Trocchi 2019, ist wegen unterschiedlicher Operationalisierungen und Bezugsgrößen zwar nicht ohne Weiteres möglich. Jedoch lässt sich durchaus erkennen, dass heutzutage häufiger brusterhaltend operiert wird als zur Zeit der CNBSS-Studiendurchführung. Offen bleibt jedoch, ob dadurch heute ein Effekt des Screenings auf Mastektomieraten zu erwarten wäre, der unter den früheren Bedingungen nicht erkennbar bzw. nicht vorhanden war.

In der Studie **Duffy 2021** [121] wurde anhand von Krebsregisterdaten aus 9 Regionen in Schweden im Zeitraum 1992 bis 2016 die brustkrebsspezifische Mortalität in Abhängigkeit von der Teilnahme an den letzten beiden Screeninguntersuchungen vor der Brustkrebs-Diagnose untersucht. Dafür wurden 4 Gruppen gebildet: Teilnahme an beiden Untersuchungen, Teilnahme nur an der letzten, Teilnahme nur an der vorletzten oder keine Teilnahme. Die Stellungnehmenden nennen diese Referenz im Rahmen der Erörterung, um darzulegen, dass die brustkrebsspezifische Mortalität bei serieller Teilnahme am Screening deutlich gesenkt

werde. Tatsächlich zeigte die Analyse bei den Frauen mit serieller Teilnahme die größte Reduktion der brustkrebspezifischen Mortalität innerhalb von 10 Jahren (RR: 0,56; 95 %-KI: [0,48; 0,64]; $p < 0,001$, adjustiert für Selbstselektion und Lead Time). Die ins Screeningprogramm einbezogenen Altersgruppen beschränken sich in Schweden jedoch auf 40- bis 69-Jährige bzw. 50- bis 69-Jährige, je nach Region. Wie bereits in Bezug auf die Studie Katalinic 2020 erläutert, können diese Ergebnisse daher nicht zur Frage beitragen, ob und in welchem Maße auch bei Frauen ab 70 Jahren eine Senkung der Mortalität zu beobachten wäre. Außerdem gelten auch hier die bereits im Zusammenhang mit der Studie Otto 2012 genannten methodischen Limitationen bei einem Vergleich von gescreenten gegenüber ungescreenten Kollektiven aus Beobachtungsstudien.

Zusammengefasst lässt sich festhalten, dass die hier adressierten Studien keine tragfähigen Informationen über den Effekt eines Screenings ab 70 Jahren liefern.

A5.4 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Insgesamt wurden 13 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente überprüft. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zu rechtlichen Vorgaben für das Institut, angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen. Die Stellungnahmen werden in der nachfolgenden Tabelle 42 gewürdigt. Literaturzitate aus dem Wortlaut der Stellungnahmen finden sich im separaten Dokument „Dokumentation der Anhörung“. Von 5 Stellungnehmenden wurden nahezu wortgleiche Stellungnahmen eingereicht. Die Abweichungen waren entweder redaktioneller Art oder bestanden im Hinzufügen weiterer Quellen. Hieraus ergaben sich keine Unterschiede in der inhaltlichen Argumentation. In Tabelle 42 ist die Stellungnahme daher nur einmalig abgebildet. In der Dokumentation der Anhörung sind dagegen sämtliche 13 Stellungnahmen enthalten.

Zusätzliche Aspekte aus der mündlichen Erörterung zu Argumenten aus schriftlichen Stellungnahmen werden an den jeweils passenden Stellen gewürdigt. In der Erörterung wurden insbesondere die in den Stellungnahmen genannten Themen Übertragbarkeit der alten Studien auf eine heutige Situation, Aussagekraft der laufenden Studie AgeX für den deutschen Versorgungskontext und die Interpretation der unterschiedlichen Entwicklung der brustkrebspezifischen Mortalität bei gescreenten gegenüber älteren ungescreenten Altersgruppen aus Beobachtungsstudien diskutiert. Dies führte zu einer ausführlicheren Auseinandersetzung mit diesen Themen in den Abschnitten 4.5.1.5, 4.5.2.1, 4.5.2.5, 4.6 und A5.3.1 sowie in Kapitel 5.

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 42: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
1. Anke Eden-Jürgens, Heike Langediers, Elke Rohlf-Jacob (Privatpersonen) 2. Gitta Connemann (Privatperson) 3. CDU Kreisverband Friesland inkl. genannter zugehöriger Verbände / Vereinigungen 4. Ilse Janßen, Beate Wilsenack, Sabine Schwenecker, Inga Krause, Jenneke ter Braak, Elisabeth Rengstorf (Privatpersonen) 5. Landfrauenverein Vechta-Langförden		
1	Es wird positiv zur Kenntnis genommen, dass das Mammographie-Screening-Programm nicht nur für Frauen von 70 - 74 Jahre ausgeweitet werden soll, sondern auch für Frauen von 45 – 49 Jahre.	kein Änderungsvorschlag
2	Die Ausweitung des Mammographie-Screening-Programms bis zum 75. Lebensjahr konnte in den herangezogenen randomisierten Studien aufgrund fehlender Datenlage nicht bewertet werden. Die herangezogenen Studien beziehen sich auf Studienzeiträume, die lange zurückliegen und die inzwischen genutzte digitale Mammographie nicht beinhalten.	Änderung des Berichts Die Einschränkungen hinsichtlich der Übertragbarkeit älterer Studien auf eine heutige Situation, einschließlich der Weiterentwicklungen in der Diagnostik, die hier adressiert wird, und die ggf. daraus folgenden Konsequenzen für die Schlussfolgerungen der vorliegenden Bewertung wurden in der Erörterung thematisiert. Dies führte zu einer Ergänzung in Kapitel 5.
3	Weiterhin war die durchschnittliche Lebenserwartung der Frauen zu den Studienzeiträumen deutlich niedriger als zum jetzigen Zeitpunkt.	Änderung des Berichts Der Einfluss der gestiegenen Lebenserwartung auf den Effekt eines Mammografie-Screenings wurde in der Erörterung thematisiert. Dies führte zu Änderungen in Abschnitt 4.5.2.1, Kapitel 5 und Kapitel 6.

Tabelle 42: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
4	Die erwarteten Daten aus der Age-X- Studie zeigen nicht die Qualitäten, die im Vorbericht erwartet werden. Die vorgesehenen Altersgrenzen von 73 Jahren und das in England übliche 3-jährliche Screening-Intervall ergeben ausschließlich eine einzige zusätzliche Screeningrunde, deren Aussagekraft ist entsprechend begrenzt. Das in England übliche Screening-Intervall (gesamte Altersspanne 45-73) führt ohnehin zu anderen Aussagen in Bezug auf die Endpunktbewertung (Mortalitätssenkung). Die Randomisierungsphase der Age-X-Studie ist im Frühjahr 2020 beendet worden. Seither haben alle Frauen in den Studienzentren die Möglichkeit bis zum Alter von 73 am Screening-Programm teilzunehmen. Es ist daher nicht nachzuvollziehen, warum das in Deutschland verwehrt sein soll.	Änderung des Berichts Die Aussagekraft der laufenden Studie AgeX für den deutschen Versorgungskontext wurde in der Erörterung thematisiert. Dies führte zu Ergänzungen in Abschnitt 4.6.
5	In dem Vorbericht wurden neueste Studien nicht herangezogen, die gerade die Altersphase bis 75 berücksichtigen: In der Studie der GEKID Cancer Survival working group (Jansen et al, Cancer 2020, 12, 2419) zeigt im Vergleich Deutschland (ohne Screening-Angebot ab 70. Lebensjahr) und USA (mit Screening-Angebot ab 70. Lj) eine 45 % höhere Sterblichkeit in Deutschland. Die UICC-Stadien III und IV mit schlechter Prognose betragen im Alter 70+ 29 % in Deutschland und 15 % in USA, die relative 5-Jahres-Überlebensrate für 70+ lag in Deutschland 9% niedriger.	Änderung des Berichts In Abschnitt A5.3.1 wurde eine Diskussion der Studie Jansen 2020 und in Kapitel 5 eine zusammenfassende Schlussfolgerung bezüglich Beobachtungsstudien ergänzt.
6	Auch die Studie zu langfristigen Inzidenz- und Mortalitätstrends in Deutschland (j Hübner et al (GebFr 2020, 80, 611-618) zeigt eine erhöhte Mortalität bei Frauen ab dem 70. Lebensjahr, während im Screeningalter 50-69 eine Mortalitätssenkung abzusehen ist. Eine aktuelle Studie zu Überdiagnosen (M.D. Ryser et al., Annals of Internal Medicin 10.7326/M21-3577) zeigt, dass der Anteil der Überdiagnosen in der Altersstufe 70-74 zwar ansteigt, dieser Anstieg jedoch sich auf progressive Carzinome bezieht, deren Behandlung sinnvoll ist, je länger die Lebenserwartung der Frau ist. Durch diese aktuellen Studien werden die im Vorbericht dargestellten Ergebnisse der Modellierungsstudie unterstrichen, die für die Altersgruppe 70-75. Lebensjahr einen positiven Effekt ableiten. Ein Abwarten auf mögliche Ergebnisse der AgeX-Studie ist daher nicht zu vertreten.	Änderung des Berichts In Abschnitt A5.3.1 wurde eine Diskussion der Studien Hübner 2020 und Ryser 2022 und in Kapitel 5 eine zusammenfassende Schlussfolgerung bezüglich Beobachtungsstudien ergänzt.
7	Das Screening-Programm startete in Deutschland im Jahr 2002. Die Frauen, die seit dieser Zeit durchgehend am Screening teilgenommen haben, erreichen nun die derzeitige Altersgrenze von 69 Jahren. Um diesen Frauen eine durchgängige Sicherheit zu gewährleisten, ist es wichtig, die Anhebung der Altersgrenzen schnellstmöglich umzusetzen. Zudem wird in dem Vorbericht des IQWiG ausdrücklich ein positives Potenzial für die Altersgruppe von 70 bis 74 Jahren bestätigt.	kein Änderungsvorschlag

Tabelle 42: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
8	Die Studien, die der IQWiG zu seinem Vorbericht herangezogen hat, beziehen sich überwiegend auf Probandinnen, die in den Jahren 1890 bis 1920 geboren wurden. Die Lebenserwartung der Frauen ist in den letzten 100 Jahren erheblich gestiegen. Frauen, die 1890/1910 geboren wurden, hatten eine statistische Lebenserwartung von 43,97 Jahren. Für Frauen die 2017 geboren wurden, lag sie bereits bei 83,27 Jahren und hat sich damit fast verdoppelt.	Änderung des Berichts Der Einfluss der gestiegenen Lebenserwartung auf den Effekt eines Mammografie-Screenings wurde in der Erörterung thematisiert. Dies führte zu Änderungen in Abschnitt 4.5.2.1, Kapitel 5 und Kapitel 6.
9	Zur Berücksichtigen ist ebenfalls, dass sich die Altersstruktur der Bevölkerung in Deutschland stark verändert hat. Neben der insgesamt gestiegenen Bevölkerungszahl, hat sich auch die Gruppe der Menschen über 60 Jahren von 1960 bis 2020 mehr als verdoppelt. Es ist davon auszugehen, dass sich die Zahl der Frauen, die von einem Screening profitieren, ebenfalls mehr als verdoppelt hat.	keine Änderung des Berichts Bei der Frage, ob Frauen eines bestimmten Jahrgangs von einem Mammografie-Screening profitieren oder nicht, ist es unerheblich, wie klein oder groß ihr Anteil an der gesamten Bevölkerung ist.
10	Der Petitionsausschuss des Bundestages beschloss am 16.02.2022 eine Empfehlung an den Bundestag zur Anhebung der Altersgrenzen mit dem höchstmöglichen Votum „zur Berücksichtigung“ zu überweisen. Auf die Begründung der Petition wird verwiesen.	kein Änderungsvorschlag
11	Das Bundesamt für Strahlenschutz hat seine Begutachtung zur strahlenschutzrechtlichen Zulassung bereits begonnen, mit einer Entscheidung wird Anfang März 2022 gerechnet. Eine Verzögerung der Anhebung der Altersgrenze auf 74 Jahre erscheint auch vor dem bereits fortgeschrittenen Verfahren als unangemessen.	Auf übergeordnete Punkte, wie bspw. zu rechtlichen Rahmenbedingungen und zu Verfahrensabläufen, wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung nicht eingegangen.

Tabelle 42: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
12	<p>Die EU-Kommission hat im März 2021 die Europäische Leitlinie zu Brustkrebs mit Blick auf die weiterentwickelte wissenschaftliche Studienlage angepasst und empfiehlt ebenfalls, Frauen zwischen 70 und 74 Jahren in das Brustkrebs Früherkennungsverfahren einzubeziehen. Es ist nicht nachvollziehbar, dass für die Frauen in Deutschland von dieser Leitlinie abgewichen werden soll und stellt eine Diskriminierung dar.</p> <p>Die international anerkannten Leitlinien der Canadian Task Force on Preventive Health Care und European Commission Initiative for Breast Cancer Screening empfehlen übereinstimmend eine Ausweitung des Screenings auf Frauen bis 74 Jahren.</p>	<p>Änderung des Berichts In Abschnitt A5.2 erfolgte eine Änderung im Sinne des Stellungnehmenden.</p>
6. Diagnostisches Brustzentrum Göttingen		
13	<p>Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind die Nutzenbewertung eines Screenings auf Brustkrebs mittels Mammographie im Vergleich zu keinem Screening (oder der alleinigen Palpation der Brust)</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Frauen im Alter zwischen 45 und 49 Jahren ohne Verdacht auf Brustkrebs und ohne spezifisch erhöhtes Brustkrebsrisiko sowie • bei Frauen ab einem Alter von 70 Jahren ohne Verdacht auf Brustkrebs und ohne spezifisch erhöhtes Brustkrebsrisiko hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. 	kein Änderungsvorschlag
14	<p>Das Fazit der Untersuchung weist aus, dass Mammographie Screening in der Altersgruppe 45-49 Jahre zu keiner statistisch signifikanten Senkung der Gesamtmortalität führt. Es wird ausgeführt, dass lediglich ein „Anhaltspunkt“ für einen Nutzen des Mammographie Screenings im Vergleich zu keinem Screening vorliegt. Dies steht im Widerspruch zum aktuellen Strahlenschutzgesetz, in dem die Anwendung ionisierender Strahlung am Menschen einen hinreichenden Nutzen erbringen muss. Ein Anhaltspunkt wird dieser Forderung nicht gerecht, so dass dieser hinreichende Nutzen in der vorliegenden Untersuchung nicht erbracht wurde.</p> <div style="background-color: #e0e0e0; padding: 10px; text-align: center;"> <p>Strahlenschutzgesetz - StrlSchG § 83 Anwendung ionisierender Strahlung oder radioaktiver Stoffe am Menschen</p> <p>(2) Die Anwendung muss einen hinreichenden Nutzen erbringen.</p> </div>	Auf übergeordnete Punkte, wie bspw. solche strahlenschutzrechtlichen Fragen, wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung nicht eingegangen.

Tabelle 42: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
15	<p>Bei der Abschätzung des Nutzens des Mammographie Screenings im Alter zwischen 45 und 49 Jahren wurde der Vergleich zu „keinem Screening“ durchgeführt. Dies entspricht einer Situation vergleichbar mit der Einführung von Mammografie Screening in Großbritannien im Jahre 1970. Es entspricht nicht dem aktuellen Status, in dem im Jahre 2022 neben der Mammographie andere bildgebende Untersuchungsverfahren für die Früherkennung von Brustkrebs etabliert sind. Gemeint sind hiermit die Mammasonographie und insbesondere die kontrastmittelgestützte Mamma MRT. Das Strahlenschutzgesetz führt hierzu konkret aus, dass das Gesamtpotenzial an diagnostischem Nutzen zu erbringen ist. Insofern sind auch Untersuchungsverfahren wie Sonographie und MRT in entsprechende Untersuchungen zum Stellenwert von Screening Programmen zu berücksichtigen und in die Auswertung zu integrieren.</p> <div style="background-color: #e0e0e0; padding: 10px; text-align: center;"> <p>Strahlenschutzgesetz - StrlSchG § 83 Anwendung ionisierender Strahlung oder radioaktiver Stoffe am Menschen</p> <p>(2) Bei der Bewertung, ob die Anwendung einen hinreichenden Nutzen erbringt, ist ihr Gesamtpotential an diagnostischem oder therapeutischem Nutzen, einschließlich des unmittelbaren gesundheitlichen Nutzens für den Einzelnen und des Nutzens für die Gesellschaft, gegen die von der Exposition möglicherweise verursachte Schädigung des Einzelnen abzuwägen.</p> </div> <p>Die Auswertung des bisherigen Screenings in der Altersgruppe 50-69 zeigt, dass insgesamt eine Sensitivität für den Nachweis von Brustkrebs von 75% mit der alleinigen Mammographie zu erzielen ist. Bekanntermaßen zeigt die Mammografie insbesondere bei Frauen mit dichten oder sehr dichten Drüsengewebsstrukturen (Dichtetyp ACR C und ACR D) deutliche Limitation in der Sensitivität auf. Diese beträgt in Abhängigkeit von den unterschiedlichen Studien zwischen 35 und 50%. Bei geringer Dichte des Drüsenkörpers (Dichtetyp ACR A und ACR B) weist die Mammografie eine Sensitivität für den Nachweis von Brustkrebs von 95-100 % auf. Im nationalen Screening der letzten Jahre lag eine Verteilung von etwa 50% der Klientinnen mit geringerer Dichte (ACR A und B) und 50% der Klientinnen mit hoher oder sehr hoher Dichte (ACR C und D) vor, wobei die Parenchymdichte mit zunehmendem Alter abnimmt. Rein rechnerisch erklärt sich aus dieser Verteilung und den oben genannten Limitationen der Mammographie bei dichten Gewebestrukturen die angesprochene Gesamtsensitivität von 75%.</p>	<p>Änderung des Berichts Kapitel 5 wurde um Erläuterungen zum Stellenwert von Sonografie und MRT im Rahmen des Screenings sowie zum Forschungsbedarf ergänzt. Der Auftrag zur Nutzenbewertung bezieht sich auf die Ausweitung der Altersgrenzen des bestehenden Mammografie-Screenings. Ob andere Verfahren zusätzlich zur Mammografie oder als deren Ersatz dienen können, war nicht Teil der beauftragten Fragestellung. Der Vergleich gegenüber keinem Screening (oder nur Palpation der Brust) entspricht ebenfalls der Fragestellung des Auftrags. Andere Vergleichsinterventionen waren nicht Teil der beauftragten Fragestellung. Es erfolgte diesbezüglich keine Änderung des Berichts.</p>

Tabelle 42: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>Bei Erweiterung des Mammographie Screenings auf die Altersgruppen 45-50 und 70-75 resultiert hieraus qualitativ unverändert eine Verteilung der Dichtetypen mit 50% eher transparenten und 50% eher dichten Drüsenstrukturen. Quantitativ ergibt sich allerdings ein Anteil von etwa 70-80% Klientinnen mit dichten oder sehr dichten Drüsenstrukturen in der Gruppe der 45- bis 50-jährigen. Dies bedeutet, dass die Limitationen der Mammographie insbesondere die jüngeren Frauen treffen. In der Gruppe der 45- bis 50-jährigen wird die Gesamtsensitivität der alleinigen Mammographie für den Nachweis von Brustkrebs daher in der Prävalenzrunde um 50% und in Inzidenzrunden um 30% liegen.</p> <p>In zahlreichen intraindividuellen Vergleichsstudien an Hochrisikofrauen, aber auch an Frauen mit einem normalen oder moderat erhöhten Lebenszeitrisko für die Entstehung von Brustkrebs konnte gezeigt werden, dass die Mammographie hinsichtlich der Sensitivität für den Nachweis von Brustkrebs das schwächste Untersuchungsverfahren darstellt. Die Studien belegen eine Sensitivität zwischen 38% und 54%. Die Sensitivität der alleinigen Sonographie liegt dabei zwischen 38% und 58%. Bei kombiniertem Einsatz beider Verfahren resultierten Sensitivitäten bis 68% (1,2,3,4).</p> <p>Durch den alleinigen Einsatz der kontrastmittelgestützten Mamma MRT konnten in diesen Kollektiven, bei denen es sich überwiegend um junge Frauen mit Hochrisikoprofil und überwiegend dichten Drüsenstrukturen handelte, Sensitivitäten für die MRT zwischen 90% und 99% erreicht werden. Die Mamma MRT zeigt also wesentliche Vorteile gegenüber der Mammographie bei Frauen mit dichten Brustdrüsenstrukturen hinsichtlich der Sensitivität, aber auch bezüglich des fehlenden Einsatzes ionisierender Strahlung.</p> <p>In den letzten Jahren wurden vergleichbare Ergebnisse mit Sensitivitäten um 50% für die Mammographie und größer 90% für die MRT auch bei Frauen mit dichten Parenchymstrukturen und unabhängig vom Risikoprofil an großen Studienkollektiven erzielt (5,6).</p>	

Tabelle 42: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
16	<p>Völlig unberücksichtigt bleibt in der präsentierten Studie neben den drastischen Limitationen der alleinigen Mammographie bei Klientinnen mit dichten Parenchymstrukturen die Frage der verabreichten Röntgendosis und der Empfindlichkeit des Gewebes gegenüber ionisierender Strahlung in Abhängigkeit vom Alter. Diese Aspekte sind in besonderem Maße für die Frauen der Altersgruppe 45-50 relevant. Sie sind in einer Nutzen-Schaden Abwägung unentbehrlich.</p>	<p>keine Änderung des Berichts Die Röntgendosis stellt keinen patientenrelevanten Endpunkt dar. Erst die daraus ggf. folgenden Schäden sind als patientenrelevant zu werten. Die Strahlenbelastung wurde im vorliegenden Bericht insoweit bereits berücksichtigt wie durch die verfügbaren patientenrelevanten Endpunkte (hier insbesondere die Mortalität) erfasst. Eine detailliertere Befassung mit den erwartbaren Schäden durch die zusätzliche Strahlung, die eine Erweiterung der Altersgrenzen des Mammografie-Screenings mit sich bringt, wird im Rahmen der Bewertung durch BfS und BMUV erwartet.</p>

Tabelle 42: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
17	<p>Es fehlt zur Frage des Schadens durch ionisierende Strahlung in der Altersgruppe der 45- bis 50-jährigen die Erhöhung der mittleren Parenchymdosis pro Mammographie in Abhängigkeit von der Brustdicke. Die individuell pro Mammographie applizierte Dosis ist bei Frauen mit dichten Brüsten bis zum Faktor 4 höher als bei Frauen mit überwiegend lipomatösem Gewebe (s. Abb. 1).</p> <div data-bbox="353 507 1256 1193" data-label="Figure"> <p>The figure is a scatter plot with two trend lines. The x-axis is labeled 'Kompressionsschichtdicke [mm]' and ranges from 30 to 100. The y-axis is labeled 'MGD [mGy]' and ranges from 0.0 to 7.0. A solid blue line represents 'EUREF acceptable' and a dotted grey line represents 'EUREF achievable'. Numerous red square data points are plotted, showing a general upward trend. The 'EUREF acceptable' line is consistently above the 'EUREF achievable' line.</p> </div> <p>Abb. 1: Mittlere Parenchymdosis in mGy in Abhängigkeit von der Brustdicke (modifiziert nach (7)).</p>	<p>keine Änderung des Berichts Die Parenchymdosis stellt keinen patientenrelevanten Endpunkt dar. Siehe Würdigung in Zeile 16. Zur Brustdicke: In den eingeschlossenen Studien wurde die Brustdicke nicht erhoben und berichtet, entsprechend fehlte eine Ergebnisdarstellung nach Brustdicke. Da in den meisten Studien nahezu vollständige Alterskohorten bestimmter Jahrgänge eingeschlossen waren, waren Frauen mit unterschiedlichen Brustdichten umfasst. Die auf Basis dieser Studien getroffenen Nutzensaussagen gelten daher für ein Kollektiv, das Frauen mit hoher Brustdicke beinhaltet.</p>

Tabelle 42: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz																		
18	<p>Es fehlt zur Frage des Schadens durch ionisierende Strahlung in der Altersgruppe der 45- bis 50-jährigen die Berücksichtigung des Lebenszeit-Mortalitätsrisikos, das bei jüngeren Frauen deutlich höher ist als bei Frauen ab dem 50. und insbesondere ab dem 60. Lebensjahr. Es zeigt sich hier ein deutlicher Anstieg durch den Alterssprung bei 40-50 Jahren gegenüber den Frauen über 50 Jahre. Es findet sich für die jüngeren Frauen ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko durch die Strahlenexposition der Mammographie (Abb. 2, Tab. 1).</p> <div data-bbox="600 571 1086 1225" style="text-align: center;"> <table border="1" style="margin: auto;"> <caption>Data for Abb. 2: Lebenszeit-Mortalitätsrisiko in Abhängigkeit vom Lebensalter bei Strahlenexposition (7)</caption> <thead> <tr> <th>Alter bei Exposition (Jahre)</th> <th>Lebenszeit-Mortalitätsrisiko (% Sv⁻¹)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0-10</td><td>~1.3</td></tr> <tr><td>10-20</td><td>~2.9</td></tr> <tr><td>20-30</td><td>~0.5</td></tr> <tr><td>30-40</td><td>~0.4</td></tr> <tr><td>40-50</td><td>~0.2</td></tr> <tr><td>50-60</td><td>~0.1</td></tr> <tr><td>60-70</td><td>~0.05</td></tr> <tr><td>70-80</td><td>~0.02</td></tr> </tbody> </table> </div> <p>Abb. 2: Lebenszeit-Mortalitätsrisiko in Abhängigkeit vom Lebensalter bei Strahlenexposition (7).</p>	Alter bei Exposition (Jahre)	Lebenszeit-Mortalitätsrisiko (% Sv ⁻¹)	0-10	~1.3	10-20	~2.9	20-30	~0.5	30-40	~0.4	40-50	~0.2	50-60	~0.1	60-70	~0.05	70-80	~0.02	<p>keine Änderung des Berichts</p> <p>In Abbildung 2 der Stellungnahme geht es um das – errechnete, nicht direkt gemessene – Lebenszeitrisiko allein des strahleninduzierten Brustkrebses. Der Autor des hier zitierten Buchbeitrags weist selbst auf die Unsicherheiten bei der Berechnung hin. („Diese Art der rechnerischen Abschätzung von Strahlenrisiken bei kleinen Dosen ist mit erheblichen Unsicherheiten verbunden.“ S. 101.) Das Risiko für strahleninduzierten Brustkrebs muss zum Basisrisiko hinzugerechnet werden. Beides geht aber letztlich in den Endpunkt brustkrebspezifische Mortalität ein, der im Rahmen der vorliegenden Studien erhoben wurde. Siehe auch Würdigung in Zeile 16.</p>
Alter bei Exposition (Jahre)	Lebenszeit-Mortalitätsrisiko (% Sv ⁻¹)																			
0-10	~1.3																			
10-20	~2.9																			
20-30	~0.5																			
30-40	~0.4																			
40-50	~0.2																			
50-60	~0.1																			
60-70	~0.05																			
70-80	~0.02																			

Tabelle 42: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz																						
	<table border="1" data-bbox="680 373 1055 683"> <thead> <tr> <th>Alter bei Exposition (Jahre)</th> <th>Risikokoeffizient (% Sv⁻¹)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0 - 9</td><td>1,29</td></tr> <tr><td>10-19</td><td>2,95</td></tr> <tr><td>20-29</td><td>0,52</td></tr> <tr><td>30-39</td><td>0,43</td></tr> <tr><td>40-49</td><td>0,20</td></tr> <tr><td>50-59</td><td>0,06</td></tr> <tr><td>60-69</td><td>0,00</td></tr> <tr><td>70-79</td><td>0,00</td></tr> <tr><td>80-89</td><td>0,00</td></tr> <tr><td>Mittelwert</td><td>0,70</td></tr> </tbody> </table> <p data-bbox="367 711 1321 772">Tab. 1: Lebenszeit-Mortalitätsrisiko in Abhängigkeit vom Lebensalter bei Strahlenexposition (s. Abb. 2).</p>	Alter bei Exposition (Jahre)	Risikokoeffizient (% Sv ⁻¹)	0 - 9	1,29	10-19	2,95	20-29	0,52	30-39	0,43	40-49	0,20	50-59	0,06	60-69	0,00	70-79	0,00	80-89	0,00	Mittelwert	0,70	
Alter bei Exposition (Jahre)	Risikokoeffizient (% Sv ⁻¹)																							
0 - 9	1,29																							
10-19	2,95																							
20-29	0,52																							
30-39	0,43																							
40-49	0,20																							
50-59	0,06																							
60-69	0,00																							
70-79	0,00																							
80-89	0,00																							
Mittelwert	0,70																							
19	<p data-bbox="311 807 1653 959">Es fehlt zur Frage des Schadens durch ionisierende Strahlung in der Altersgruppe der 45- bis 50-jährigen die Berücksichtigung des großen Anteils an Frauen mit einer hohen Gewebedichte unter dem Gesichtspunkt der spezifischen Vulnerabilität des Gewebes gegenüber ionisierender Strahlung. Dies bedeutet, dass die jüngeren Frauen aufgrund ihres höheren Gewebeanteils eine höhere Verletzbarkeit und ein höheres Entartungsrisiko durch Röntgenstrahlung aufweisen (Tab. 2). Diese ist vergleichbar mit der Empfindlichkeit von Knochenmark, Dickdarm oder Magen.</p>	<p data-bbox="1673 807 1995 1003">keine Änderung des Berichts zur Strahlenbelastung als Endpunkt siehe Würdigung in Zeile 16 zur Brustdichte siehe Würdigung in Zeile 17</p>																						

Tabelle 42: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme			Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz																																																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="318 363 499 387">Organe und Gewebe</th> <th data-bbox="499 363 645 387">ICRP 60 (1990)^[5]</th> <th data-bbox="645 363 781 387">ICRP 103 (2007)^[6]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="318 427 499 451">Knochenmark (rot)</td> <td data-bbox="499 427 645 451">0,12</td> <td data-bbox="645 427 781 451">0,12</td> </tr> <tr> <td data-bbox="318 491 499 515">Dickdarm</td> <td data-bbox="499 491 645 515">0,12</td> <td data-bbox="645 491 781 515">0,12</td> </tr> <tr> <td data-bbox="318 555 499 579">Lunge</td> <td data-bbox="499 555 645 579">0,12</td> <td data-bbox="645 555 781 579">0,12</td> </tr> <tr> <td data-bbox="318 619 499 643">Magen</td> <td data-bbox="499 619 645 643">0,12</td> <td data-bbox="645 619 781 643">0,12</td> </tr> <tr> <td data-bbox="318 683 499 707">Brust</td> <td data-bbox="499 683 645 707">0,05</td> <td data-bbox="645 683 781 707">0,12</td> </tr> <tr> <td data-bbox="318 746 499 770">Keimdrüsen</td> <td data-bbox="499 746 645 770">0,20</td> <td data-bbox="645 746 781 770">0,08</td> </tr> <tr> <td data-bbox="318 810 499 834">Blase</td> <td data-bbox="499 810 645 834">0,05</td> <td data-bbox="645 810 781 834">0,04</td> </tr> <tr> <td data-bbox="318 874 499 898">Speiseröhre</td> <td data-bbox="499 874 645 898">0,05</td> <td data-bbox="645 874 781 898">0,04</td> </tr> <tr> <td data-bbox="318 938 499 962">Leber</td> <td data-bbox="499 938 645 962">0,05</td> <td data-bbox="645 938 781 962">0,04</td> </tr> <tr> <td data-bbox="318 1002 499 1026">Schilddrüse</td> <td data-bbox="499 1002 645 1026">0,05</td> <td data-bbox="645 1002 781 1026">0,04</td> </tr> <tr> <td data-bbox="318 1066 499 1090">Haut</td> <td data-bbox="499 1066 645 1090">0,01</td> <td data-bbox="645 1066 781 1090">0,01</td> </tr> <tr> <td data-bbox="318 1129 499 1153">Knochenoberfläche</td> <td data-bbox="499 1129 645 1153">0,01</td> <td data-bbox="645 1129 781 1153">0,01</td> </tr> <tr> <td data-bbox="318 1193 499 1217">Gehirn</td> <td data-bbox="499 1193 645 1217">nicht definiert</td> <td data-bbox="645 1193 781 1217">0,01</td> </tr> <tr> <td data-bbox="318 1257 499 1281">übrige Organe und Gewebe</td> <td data-bbox="499 1257 645 1281">0,05</td> <td data-bbox="645 1257 781 1281">0,12</td> </tr> <tr> <td data-bbox="318 1321 499 1345">Summe</td> <td data-bbox="499 1321 645 1345">1,00</td> <td data-bbox="645 1321 781 1345">1,00</td> </tr> </tbody> </table>	Organe und Gewebe	ICRP 60 (1990) ^[5]	ICRP 103 (2007) ^[6]	Knochenmark (rot)	0,12	0,12	Dickdarm	0,12	0,12	Lunge	0,12	0,12	Magen	0,12	0,12	Brust	0,05	0,12	Keimdrüsen	0,20	0,08	Blase	0,05	0,04	Speiseröhre	0,05	0,04	Leber	0,05	0,04	Schilddrüse	0,05	0,04	Haut	0,01	0,01	Knochenoberfläche	0,01	0,01	Gehirn	nicht definiert	0,01	übrige Organe und Gewebe	0,05	0,12	Summe	1,00	1,00			
Organe und Gewebe	ICRP 60 (1990) ^[5]	ICRP 103 (2007) ^[6]																																																		
Knochenmark (rot)	0,12	0,12																																																		
Dickdarm	0,12	0,12																																																		
Lunge	0,12	0,12																																																		
Magen	0,12	0,12																																																		
Brust	0,05	0,12																																																		
Keimdrüsen	0,20	0,08																																																		
Blase	0,05	0,04																																																		
Speiseröhre	0,05	0,04																																																		
Leber	0,05	0,04																																																		
Schilddrüse	0,05	0,04																																																		
Haut	0,01	0,01																																																		
Knochenoberfläche	0,01	0,01																																																		
Gehirn	nicht definiert	0,01																																																		
übrige Organe und Gewebe	0,05	0,12																																																		
Summe	1,00	1,00																																																		
	<p>Tab. 2: Gewichtungsfaktoren für verschiedene Organe zur Kalkulation der effektiven Dosis nach Einsatz ionisierender Strahlung (8).</p>																																																			

Tabelle 42: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
20	<p>Mit Blick auf die hohe Gewebedichte, die insbesondere die Altersgruppe 45-50 betrifft, und die damit einhergehenden kritischen Aspekte der erhöhten Röntgendosis sowie der limitierten Aussagekraft der Mammographie muss hinsichtlich der Abschätzung von Nutzen und Schaden geklärt werden, inwieweit in diesem jüngeren Kollektiv eine 2-Ebenen-Mammographie gerechtfertigt ist. Der Nachweis von Brustkrebs erfolgt bei Frauen mit Dichtetyp ACR C und insbesondere ACR D in erster Linie durch den Nachweis von Karzinom-assoziierten Mikroverkalkungen. Dieser Nachweis kann durch eine 1-Ebenen-Mammographie hinreichend erbracht werden. Die zweite Aufnahmeebene hat bei dichtem Gewebe keine signifikante Zusatzinformation. Da die alleinige MLO Projektion 95 bis 100% des Drüsenparenchyms abbildet und die ergänzende CC Projektion lediglich die fehlenden 0-5% im inneren unteren Quadranten kompensiert, muss unter strahlenhygienischen Aspekten geklärt werden, inwieweit die zweite Aufnahmeebene gerechtfertigt ist. Bei Verzicht auf die CC Ebene wäre eine Dosisreduktion um 50% gegeben.</p>	<p>Keine Änderung des Berichts Die Frage, ob eine 1-Ebenen-Mammografie ausreichend ist, war von der Fragestellung des Berichts nicht explizit umfasst und lässt sich anhand der eingeschlossenen Studien auch nicht beantworten. In den meisten der eingeschlossenen Studien wurde eine 2-Ebenen-Mammografie durchgeführt, in nur 2 Studien (Stockholm, Swedish Two County) erfolgte über die gesamte Screeningphase hinweg eine 1-Ebenen-Mammografie.</p>
21	<p>Die Autoren führen aus, dass für die Untersuchung folgende Patienten relevante Eckpunkte betrachtet wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität (zum Beispiel Gesamtmortalität und brustkrebsspezifische Mortalität) • Morbidität (zum Beispiel Brustamputationen, Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden, Überdiagnosen) • gesundheitsbezogene Lebensqualität • unerwünschte Ereignisse 	<p>Kein Änderungsvorschlag</p>

Tabelle 42: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
22	<p>Die aufgeführten Punkte reichen für eine Abwägung von Nutzen und Schaden bei Ausweitung des Mammographie Screenings auf Frauen der Altersgruppe 45-50 bei weitem nicht aus. Mit Blick auf die oben aufgeführten Argumente muss eine entsprechende Abwägung zusätzlich folgende Punkte beinhalten und klären:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einfluss einer ergänzenden mammasonographischen Untersuchung bei Klientinnen mit hoher Gewebedichte (ACR C, ACR D) auf Mortalität, Mobilität, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse und Einfluss auf falsch negative Ergebnisse der Mammographie. • Einfluss einer ergänzenden Mamma MRT bei Klientinnen mit hoher Gewebedichte (ACR C, ACR D) auf Mortalität, Mobilität, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse und Einfluss auf falsch negative Ergebnisse der Mammographie. 	<p>Keine Änderung des Berichts zur ergänzenden Mammasonografie und ergänzenden Mamma-MRT siehe Würdigung in Zeile 15 zur Brustdichte siehe Würdigung in Zeile 17</p> <p>Zum Endpunkt falsch-negative Ergebnisse der Mammografie: Ein falsch-negatives Screeningergebnis, also ein Brustkrebs, der schon bestand, aber im Screening übersehen wurde, würde in den eingeschlossenen Studien als Intervallkarzinom gezählt werden. Innerhalb der Intervallkarzinome zu differenzieren zwischen „echten“ Intervallkarzinomen und solchen, die im Screening übersehen wurden, ist jedoch nicht möglich. Bereits aus diesem Grund hätte der Endpunkt falsch-negatives Screeningergebnis im Bericht nicht betrachtet werden können.</p>

Tabelle 42: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		Abgesehen davon würde sich ein erst spät diagnostizierter Brustkrebs, wenn daraus ein schlechterer Heilungserfolg resultiert, letztlich auf die Mortalität niederschlagen und entsprechend berücksichtigt werden.
23	<ul style="list-style-type: none"> Einfluss einer 1-Ebenen-Mammographie anstatt der bisherigen 2 Aufnahmeebenen bei Klientinnen mit hoher Gewebedichte (ACR C, ACR D) auf Mortalität, Mobilität, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse. Einfluss einer 1-Ebenen Mammographie auf die kumulative mittlere Parenchymdosis bei jüngeren Klientinnen im Screening. 	keine Änderung des Berichts siehe Würdigung in Zeile 20
24	<ul style="list-style-type: none"> Bewertung eines intensivierten Screening-Programmes für Frauen mit dichten Gewebestrukturen (ACR C, ACR D) unter Verzicht auf ionisierende Strahlung. Konkret: Auswirkung eines alleinigen Mamma MRT Screening Programms für Klientinnen mit dichten Gewebestrukturen auf Mortalität, Mobilität, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse und Quote an falsch positiven und falsch negativen Befunden. 	keine Änderung des Berichts siehe Würdigung in Zeilen 15 und 22
25	<p>Zusammenfassung Für Frauen der Altersgruppe 45-50 ergeben sich in einem klassischen Mammografie Screening Programm folgende Unterschiede im Vergleich zum bisherigen Untersuchungskollektiv der Altersgruppe 50-69:</p>	kein Änderungsvorschlag
26	1. Screening erlaubt in der Altersgruppe 45-50 keine signifikante Reduktion der Mortalität.	kein Änderungsvorschlag
27	2. Frauen in der Altersgruppe 45-50 weisen einen höheren Gewebedichtegrad auf als Frauen in der Altersgruppe 50-69. Der Anteil der Dichtestufen ACR C und D beträgt in der Altersgruppe 45-50 etwa 75%, in der Altersgruppe 50-69 etwa 50%. Hiermit verbunden bekommen Frauen in der Altersgruppe 45-50 eine um den Faktor 4 höhere durchschnittliche mittlere Parenchym Dosis bei Einsatz von ionisierender Strahlung (Mammografie) als Frauen in der Altersgruppe 50-69.	keine Änderung des Berichts siehe Würdigung in Zeile 22
28	3. Frauen in der Altersgruppe 45-50 weisen eine um den Faktor 2 höhere Vulnerabilität ihres Drüsengewebes gegenüber ionisierender Strahlung im Vergleich zu Frauen in der Altersgruppe 50-69 auf.	keine Änderung des Berichts siehe Würdigung in Zeilen 16 und 17
29	4. Screening ermöglicht in der Altersgruppe 45-50 in der Prävalenzrunde eine Sensitivität der Mammografie für den Nachweis von Brustkrebs von 50%, in anschließenden Inzidenzrunden von 30%. Zum Vergleich: Das bisherige Screening in der Altersgruppe 50-69 weist in der Prävalenzrunde eine Sensitivität von 75% und in anschließenden Inzidenzrunden von 50% auf (Bezugsgröße: Mammografie versus Mammografie plus MRT).	keine Änderung des Berichts siehe Würdigung in Zeile 15

Tabelle 42: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
30	Die rechtfertigende Indikation für den Einsatz von ionisierender Strahlung, die bei Frauen in der Altersgruppe 50-69 innerhalb eines Screenings Programmes automatisch gegeben ist, kann somit nicht ohne weiteres auf Frauen in der Altersgruppe 45-50 übertragen werden.	keine Änderung des Berichts Der im Bericht für die Altersgruppe 45-50 Jahre attestierte Nutzen beruht nicht auf einer Übertragung von Ergebnissen der Altersgruppe 50 bis 69 Jahre, sondern auf den ausgewerteten Daten von 39- bis 49-Jährigen zu patientenrelevanten Endpunkten einschließlich der Mortalität. Diese Daten dürften den Einfluss der strahlenbedingten Schäden bereits enthalten (siehe Würdigung in Zeile 16).
31	<p>Fazit</p> <p><u>Frauen, die an der Teilnahme an einem Mammographie-Screeningsprogramm zur Früherkennung von Brustkrebs interessiert sind, müssen über die angesprochenen Aspekte sachlich korrekt und ausführlich informiert werden. Dies betrifft nicht nur die Frauen in der Altersgruppe 45-50, sondern ebenso die Frauen in der Altersgruppe 50- 69 bzw. 70-75, sofern bei Ihnen ein hoher Gewebedichtetyp (ACR C oder ACR D) vorliegt. Diese ausdrückliche Empfehlung stimmt überein mit den aktuellen Guidelines der EUSOBI, die von renommierten Senologen verschiedenster europäischer Länder erarbeitet und in European Radiology im Januar 2022 publiziert wurden (9).</u></p>	kein Änderungsvorschlag Dem Stellungnehmenden ist zuzustimmen, dass Frauen über die Entscheidung für oder gegen ein Mammografiescreening gut informiert werden müssen. Dies wird bereits im Bericht in Kapitel 5 adressiert.

Tabelle 42: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
32	<p>Korrektur</p> <p>Im Kapitel „Überprüfung der Altersgrenzen im Mammographie-Screeningprogramm (S21-01) – Modellierungsstudie“ werden auf Seite 24 die unterschiedlichen Dichtestufen mit den Bezeichnungen BI-RADS 1-4 beschrieben:</p> <p><i>BI-RADS - Breast Imaging Reporting and Data System</i></p> <p><i>BI-RADS 1: fast fettig (< 25% drüsenförmig)</i></p> <p><i>BI-RADS 2: verstreute fibroglanduläre Dichten (25-50% drüsenförmig)</i></p> <p><i>BI-RADS 3: ungleichmäßig dicht (51-75% drüsenförmig)</i></p> <p><i>BI-RADS 4: extrem dicht (> 75% drüsenförmig)</i></p> <p>Dies ist falsch. Es legt nahe, dass die Autoren dieser Ausführungen nicht wirklich mit dem klinischen Kontext und den entsprechenden Publikationen vertraut sind.</p> <p>Richtig ist, dass die unterschiedlichen Dichtetypen mit den Bezeichnungen ACR A bis ACR D (früher ACR 1 bis ACR 4) verschlüsselt werden.</p> <p>Zur Information für die Autoren: Die Kategorisierung nach BI-RADS in insgesamt 7 Stufen von BI-RADS 0 bis BI-RADS 6 beschreibt die Einschätzung von Befunden nach der Bildanalyse resp. noch nicht endgültig einzustufende Befunde (BI-RADS 0) oder histologisch gesicherte maligne Tumoren nach perkutaner Biopsie (BI-RADS 6).</p>	<p>Änderung des Berichts im Sinne des Stellungnehmenden</p> <p>Die Bezeichnungen im Bericht zur Modellierung (Abschnitt A4) wurden entsprechend der aktuellen Klassifikation [122] angepasst. Eine Änderung der Berechnungen zur Modellierung war nicht erforderlich.</p>
7. Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e. V.		
33	<p>die DGG begrüßt die Bemühungen um eine Anpassung des Mammografie -Screenings an die demographischen Entwicklungen, die steigende Lebenserwartung und nicht zuletzt bessere körperliche Fitness älterer Frauen.</p> <p>Wir stimmen zu, dass für eine endgültige Entscheidung die Ergebnisse AGE-X Studie abgewartet werden können.</p>	kein Änderungsvorschlag
8. Wissenschaftlicher Beirat der Kooperationsgemeinschaft Mammografie in der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung GbR		
34	<p>Der Wissenschaftliche Beirat (WB) der Kooperationsgemeinschaft Mammographie hat sich in seiner Stellungnahme vom April 2021 mit den neuen Empfehlungen der EU Leitlinien der Guidelines Development Group (GDG) der „European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC)“ und der zugrundeliegenden Evidenz befasst und beraten, ob sich aus den neuen EU Leitlinien Empfehlungen zur Weiterentwicklung des deutschen Mammographie-Screening Programms ableiten lassen.</p> <p>In Abwägung der zu erwartenden erwünschten und unerwünschten Effekte eines organisierten Mammographie-Screenings in den Altersgruppen 45-49 und 70-74 empfiehlt der WB der Kooperationsgemeinschaft Mammographie eine Erweiterung des deutschen Mammographie-Screening-Programms in seiner bestehenden Form auf die Altersgruppen 45-74 Jahren, inklusive einer begleitenden Evaluation.</p>	kein Änderungsvorschlag

Tabelle 42: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
35	<p><u>Altersklasse 45-49 Jahre</u></p> <p>Für die Altersklasse 45-49 Jahre kommt der Vorbericht zu einer vergleichbaren Einschätzung wie der WB. Das Nutzen/Schaden-Verhältnis einer Erweiterung des Programms auf diese Altersklasse ist auch nach Einschätzung des IQWiG positiv. Die Einschätzung ist auch im Einklang mit den neuesten Empfehlungen der EU Leitlinien. Auf Grund der grundsätzlichen Übereinstimmung von Vorbericht und Stellungnahme des WB wird an dieser Stelle auf weitere Anmerkungen verzichtet.</p>	kein Änderungsvorschlag
36	<p><u>Altersklasse 70-74 Jahre</u></p> <p>Für die Altersklasse über 70 Jahre sieht der Vorbericht kein positives Nutzen/Schaden-Verhältnis, wobei sich „für die Altersgruppe der 70- bis 74-jährigen Frauen ein Potenzial erkennen“ lässt.</p> <p>Der WB hat sich in seiner wissenschaftlichen Bewertung explizit auf die Altersgruppe der 70 bis 74-jährigen Frauen fokussiert und kommt für diese Altersgruppe zu einer deutlich positiveren Einschätzung als der Vorbericht. Wie auch die europäische Leitliniengruppe beurteilt der WB das Schaden/Nutzen-Verhältnis positiv, für die Bedingungen des Deutschen Mammographie-Screening-Programms sogar in einer Größenordnung, die der aktuellen Altersgruppe für das Screening entspricht.</p>	kein Änderungsvorschlag
37	<p>Aus unserer Sicht berücksichtigen die Analysen und Bewertungen des Vorberichts folgende Punkte nur unzureichend. Die Analysen beruhen immer noch auf Annahmen aus den alten (über 30 Jahre alt) randomisierten kontrollierten Studien ohne eine Verbesserung der Mammographie-Technologie und damit verbundene Sensitivitäts- und Spezifitätsverbesserung zu berücksichtigen. Weiter muss dem Umstand Rechnung getragen, dass sich die Lebenserwartung von Frauen in den letzten 30 Jahren signifikant verbessert hat. Die statistische Restlebenszeit einer 70-jährigen Frau in Deutschland liegt heute im Schnitt bei 17 Jahren. Ebenso haben sich in den vergangenen 30 Jahren die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten derart verbessert, dass auch die Schadenbewertung bzgl. Abklärungsraten oder Mastektomieraten keinesfalls auf die heutige Zeit übertragbar sind.</p>	<p>Änderung des Berichts</p> <p>Der Einfluss der gestiegenen Lebenserwartung und der verbesserten Diagnostik und Therapie auf den Effekt eines Mammografie-Screenings wurde in der Erörterung thematisiert. Dies führte zu Änderungen in den Abschnitten 4.5.1.3, 4.5.1.5, 4.5.2.1 und 4.5.2.5 sowie Kapitel 5 und 6.</p>

Tabelle 42: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
38	Der WB bedauert, dass der Vorbericht keinerlei Reflexion der aktuellen Mortalitätsentwicklung bei Brustkrebs enthält. Die aktuellen Zahlen zeigen weiterhin sinkende Brustkrebsmortalität in den Altersklassen 50-69 Jahre, einen geringen Rückgang in der Altersklasse 70-74 Jahre und eher steigende Werte bei den unter 50-Jährigen und über 74-Jährigen. Aus Sicht des WB stehen diese Entwicklungen im Einklang mit dem Mammographie-Screening bzw. mit dem Fehlen desselbigen in den älteren und jüngeren Altersklassen.	Änderung des Berichts Im Rahmen der Erörterung wurde dieser Punkt diskutiert. In Abschnitt A5.3.1 wurde eine Diskussion der hier adressierten Ergebnisse sowie in Kapitel 5 eine zusammenfassende Schlussfolgerung bezüglich Beobachtungsstudien ergänzt.
39	Die in Auftrag gegebene Modellierungsstudie, die im Gegensatz zu den (veralteten) RCTs auch aktuelle epidemiologische und klinische Daten aus dem Kontext Deutschlands einbezieht, wird in ihrem Ergebnis eines errechneten Mortalitätsvorteils bei einer Ausweitung des Screeningalters über das 70. Lebensjahr hinaus, nicht ausreichend berücksichtigt.	Änderung des Berichts im Sinne des Stellungnehmenden Die Einordnung der Ergebnisse der Modellierung wurden angepasst (Abschnitt 4.6 sowie Kapitel 4 und 5).
40	Der WB regt an, die Diskussion der Ergebnisse des Vorberichts um die genannten Ergebnisse zu erweitern und eine angemessene Reflexion der aktuellen Technologien im MG-Screening und der epidemiologischen Entwicklung vorzunehmen.	siehe Würdigung in Zeilen 37 und 38

Tabelle 42: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
41	Die Bewertung eines MG-Screenings ab 70 Jahren sollte im Bericht klarer in die Altersgruppen 70-74 und älter als 74 Jahre aufgeteilt werden.	keine Änderung des Berichts Da für die Altersgruppe ≥ 75 Jahre keine Daten vorliegen und damit ein separater Berichtsabschnitt in Bezug auf diese Altersgruppe ohne Ergebnisse bliebe, erscheint eine Aufgliederung nicht zielführend. Bezüglich der Aussagen zum Nutzen und Schaden erfolgte bereits eine Differenzierung nach den Altersgruppen 70 bis 74 Jahre und ≥ 75 Jahre, sofern zutreffend.
9. Deutsche Gesellschaft für Senologie e. V.; Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO) Kommission Mamma; AG Mammadiagnostik der Deutschen Röntgengesellschaft, Gesellschaft für Medizinische Radiologie e. V.; Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V.; Bundesverband Deutscher Pathologen e. V.		
42	Die einreichenden Fachgesellschaften stimmen der vom IQWiG veröffentlichten vorläufigen Nutzenbewertung hinsichtlich der Altersausweitung auf höhere Altersgruppen nicht zu und nehmen wie folgt Stellung: Das IQWiG selbst räumt auf Seite 32 seines Vorberichtes ein, dass alle in die Auswertung eingeschlossenen Studien in anderen medizinischen Versorgungssituationen und unter anderen gesellschaftlichen Umständen stattfanden und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die heutige Situation mit zunehmendem Studienalter abnehmen dürfte. In diesem Kontext definieren die Autoren selbst die Weiterentwicklungen in der Brustkrebsdiagnostik und -therapie, die insgesamt gestiegene Lebenserwartung sowie Verschiebungen in den Häufigkeiten verschiedener Todesursachen als wesentliche Effektmodifikatoren.	kein Änderungsvorschlag

Tabelle 42: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
43	Die ergänzende Modellierungsstudie des UMIT errechnet einen Überlebensvorteil für die Erweiterung des Screenings über das 70. Lebensjahr hinaus. Diesen Überlebensvorteil stellt das IQWiG auf Seite 50 des Vorberichts in Frage mit der Aussage, dass fehlende direkte empirische Evidenz zu unzureichender Ergebnissicherheit führe. Angesichts der geänderten gesellschaftlichen und Versorgungssituation greift die streng formalistische Vorgehensweise des IQWiG mit ausschließlicher Konzentration auf die randomisiert-kontrollierten Studien und Kohortenstudien der Vergangenheit jedoch zu kurz. Die Kalibrierungsergebnisse des entscheidungsanalytischen Modells ergaben eine hohe Übereinstimmung zwischen modellierten und tatsächlich beobachteten Daten, sodass von einer hohen Zuverlässigkeit der berichteten Ergebnisse ausgegangen werden darf.	Änderung des Berichts Die Ergebnisse der Modellierung wurden bei der Schlussfolgerung stärker einbezogen (Kapitel 5 und 6).

Tabelle 42: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
44	<p>Die vom IQWiG zitierte cluster-randomisierte AgeX-Studie ist in ihrer Übertragbarkeit auf die bundesdeutsche Situation erheblich eingeschränkt, da den anspruchsberechtigten Frauen die mammographische Untersuchung lediglich in 3-Jahres-Intervallen anstatt in den national wie auch international etablierten 2-Jahres-Intervallen angeboten wird und die über 70jährigen Frauen im UK von jeher die Option hatten, auch nach Vollendung des 70. Lebensjahres auf eigeninitiativer Basis eine Screening-Mammographie-Untersuchung wahrzunehmen (vgl. auch Seite 8 des AgeX Studienprotokolls). Da mit Beginn der COVID-19-Pandemie außerdem die standardisierte Randomisierung der laufenden Studie eingestellt wurde, ist von zusätzlicher Verzerrung der Studienergebnisse auszugehen. Es ist insgesamt nicht zu erwarten, dass die für 2026 angekündigten Studienergebnisse einen relevanten Mehrwert für die aktuelle Fragestellung in der Versorgung im Deutschen Mammographie-Screening-Programm zeigen können.</p>	<p>Änderung des Berichts</p> <p>Die Aussagekraft der laufenden Studie AgeX für den deutschen Versorgungskontext wurde in der Erörterung thematisiert. Dies führte zu Ergänzungen in Abschnitt 4.6.</p> <p>Die Aspekte Kontamination und vorzeitige Beendigung der Studie wurden ebenfalls in der Erörterung diskutiert. Es wurden von Stellungnehmenden keine Gründe angeführt, warum durch diese Aspekte im vorliegenden Fall eine gravierende Beeinträchtigung der Aussagekraft der Studienergebnisse drohen könnte. Es wurde deutlich, dass die Stellungnehmenden von dieser Studie durchaus relevante Ergebnisse erwarten, sie jedoch nicht für ausreichend halten, alle noch offenen Fragen zu beantworten. Dieser Einschätzung ist zuzustimmen.</p>

Tabelle 42: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
45	Die Expertengruppe der Europäischen Kommission (ECIBC) , sieht international ausreichende Evidenz für die Ausweitung des Screenings auf ältere Frauen (≥ 70 Jahre) wie auch auf jüngere Frauen (≤ 50 Jahre). Wir verweisen hierzu auf unsere umfassende Stellungnahme im Rahmen des G-BA Stellungnahmeverfahrens zur Überprüfung der Altersgrenzen im Mammographie-Screening-Programm vom 22. April 2021.	Änderung des Berichts In Abschnitt A5.2 erfolgte eine Änderung im Sinne des Stellungnehmenden.
46	Für Deutschland liegen relevante Erkenntnisse zur Brustkrebssterblichkeit in den betreffenden Altersgruppen vor: Aktuelle Beobachtungsdaten zu zeitlichen Trends der brustkrebspezifischen Mortalität in Deutschland wurden von der Arbeitsgruppe um Herrn Prof. Alexander Katalinic des Instituts für Sozialmedizin und Epidemiologie der Universität zu Lübeck und des Instituts für Krebs Epidemiologie der Universität zu Lübeck international und national zuletzt im August 2021 im Deutschen Ärzteblatt publiziert. Während in der Altersgruppe der Anspruchsberechtigten für das Mammographie-Screening-Programm eine anhaltende Mortalitätsreduktion auf bevölkerungsbezogener Ebene sichtbar wird, bleibt dieser Effekt über Jahre hinweg in der Altersgruppe der älteren, wie auch der jüngeren Frauen nachweislich aus. Es zeigt sich sogar ein leichter Anstieg der Mortalität in der Altersgruppe der 70-79jährigen, die keinen Zugang zur organisierten Früherkennung haben. [(1) Waldmann et al 2021; (2) Katalinic et al 2019]. Die GKID Cancer Survival Working Group publizierte 2020 die Ergebnisse einer Auswertung zu Langzeittrends in der Inzidenz und Mortalität auf der Basis populationsbezogener Krebsregisterdaten im Vergleich zwischen Deutschland und den Vereinigten Staaten. Die Autoren fanden ein 9% geringeres altersstandardisiertes, relatives 5-Jahres-Überleben in der Altersgruppe 70+ in Deutschland im Vergleich zu den Vereinigten Staaten und führen dies auf eine in Deutschland ungünstigere Brustkrebs-Stadienverteilung zurück, die durch den späteren Beginn und die kürzere Anspruchsberechtigung zur Teilnahme am Mammographie-Screening erklärbar sind. [(3) Jansen L et al 2020]	Änderung des Berichts In Abschnitt A5.3.1 wurde jeweils eine Diskussion der Studien Katalinic 2020, Jansen 2020 und Waldmann 2021 und in Kapitel 5 eine zusammenfassende Schlussfolgerung bezüglich Beobachtungsstudien ergänzt.
47	Zusammenfassend sehen die einreichenden Fachgesellschaften aktuell einen eindeutigen Nachteil in der Versorgungssituation der Altersgruppe 70+, dem durch eine Altersausweitung der Screening-Anspruchsberechtigung abgeholfen werden kann. Durch die etablierten Strukturen des qualitätsgesicherten deutschen Mammographie-Screening-Programms ist die kontinuierliche differenzierte Evaluation des Effektes der systematischen Brustkrebsfrüherkennung in den verschiedenen Altersgruppen sichergestellt.	kein Änderungsvorschlag

Tabelle 42: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
10. Tumorregister München (TRM)		
48	<p>Ad 6 Fazit (S. 36)</p> <p>Fragestellung 2: Altersgruppe ab 70 Jahren</p> <p>Ein Einfluss des Mammografie-Screenings auf die Mortalität im Vergleich zu keinem Screening ist bei Frauen ab 70 Jahren nicht belegt (kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Ein Einfluss des Mammografie-Screenings auf die Mortalität im Vergleich zu keinem Screening ist bei Frauen ab 70 Jahren für weitere Screeningrunden belegt.</p> <p>Eine Erprobungsstudie mit einer Ausweitung des Mammografie-Screenings für 70-jährige Frauen zwei Jahre nach der letzten Teilnahme erscheint zweckmäßig. In diesen 2 Jahren ist halbjährlich die Prozessqualität mit getrennter Auswertung für 70-jährige Teilnehmerinnen vorzulegen. Zugleich ist nach einem Jahr für das Screening-Programm ab 2006 das Überleben aller Teilnehmerinnen zu analysieren.</p> <p>Die Erprobungsstudie wird unter Vorbehalt vorgeschlagen, weil nicht bekannt ist, inwieweit zweckmäßige Auflagen zur Kontrolle und Selbstkontrolle der Referenzzentren umsetzbar sind. Dies gilt auch für die Frage, ob vor einer Entscheidung noch Expertise zur Behandlung und Prognose des in situ Karzinoms im fortgeschrittenen Alter eingeholt werden kann. Die Modellierungen für das Alter 72 zeigen, dass das 2,4fache der vermiedenen MC-Sterbefälle in situ MC sind, und damit ein Weg in die Überversorgung geöffnet wird.</p>	<p>Änderung des Berichts im Sinne des Stellungnehmenden</p> <p>In der mündlichen Erörterung wurde deutlich, dass die Stellungnehmenden mit „Erprobungsstudie“ eine begleitende Evaluation meinten.</p>

Tabelle 42: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
49	<p>Literaturverzeichnis</p> <p>Die Berechnungen zum Nutzen des Screenings im Alter unter und über 70 Jahre sind im Anhang S21-01_Stellungnahme_Hölzel zusammengestellt. Es werden allgemein verfügbare epidemiologische Daten verwendet, die im Anhang aufgeführt sind.</p> <p>Die Idee zur Berechnung wurde aus eigenen Daten abgeleitet. Dazu gibt es einen Preprint, dessen aktuellen Stand der Stellungnahme beigefügt ist: Lit 9: J. Engel, R. Eckel, S. Schrodi, K. Halfter, G. Schubert-Fritschle and D. Hölzel: Breast cancer: Emerging principles of metastasis, adjuvant and neoadjuvant treatment from cancer registry data medRxiv 2020 Vol. 2020.12.01.20214551</p>	<p>keine Änderung des Berichts</p> <p>Die ergänzende Modellierung des Stellungnehmenden wird dankend zur Kenntnis genommen. Die Ergebnisse der Modellierung des Tumorregisters München (TRM) bestätigen die Ergebnisse der entscheidungsanalytischen Modellierung in Abschnitt A4 sowohl hinsichtlich der möglichen Reduktion der brustkrebspezifischen Mortalität als auch hinsichtlich des möglichen erhöhten Risikos für Überdiagnosen. Spezifische Kritikpunkte und Änderungsvorschläge an der im Vorbericht abgebildeten Modellierung wurden nicht geäußert.</p> <p>Die vom Stellungnehmenden beigefügte Modellierung ist – gemeinsam mit der Stellungnahme – in der Dokumentation der Anhörung abgebildet.</p>

Tabelle 42: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
11. Hologic Deutschland GmbH		
50	<p>Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional) Die Hologic Deutschland GmbH begrüßt die Überprüfung der Altersgrenzen im Mammographie-Screening-Programm und bedankt sich ausdrücklich für die Möglichkeit zur Stellungnahme.</p>	keine Änderung des Berichts
51	<p>Derzeit prüft das Bundesamt für Strahlenschutz BfS zunächst die Altersausweitung des Screenings für Frauen von 70 bis 74 Jahren und danach ist die Prüfung der Altersausweitung des Screenings für Frauen von 45 bis 49 Jahren geplant. Da der Vorbericht des IQWiG eine ausreichende Evidenz für die Ausweitung des Screenings auf die Altersgruppe von 45 bis 49 Jahren sieht, sollte die Prüfung des BfS für diese Altersgruppe vorgezogen werden, damit das BMU den entsprechenden Beschluss für die Umsetzung des Screenings ab 45 zeitnah vorlegen kann. Für das Screening für Frauen von 70 bis 74 soll laut Vorbericht des IQWiG auf die Ergebnisse der AgeX Studie aus UK gewartet werden, die ca. 2026 zu erwarten sind. In dieser Zeit kann die Prüfung des BfS des Screenings für die Altersgruppe von 70 bis 74 Jahren erfolgen.</p>	Auf übergeordnete Punkte, wie bspw. zu solchen Verfahrensfragen, wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung nicht eingegangen.

Tabelle 42: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
52	<p>Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional) Ad 4.2 auf S.6 und S.9 und 4.5.2.1.2 auf S.19</p> <p><u>Anmerkung:</u> Die Schlussfolgerung, dass für die Ausweitung der Altersgrenzen noch nicht ausreichend Evidenz vorliegt, basiert auf zwei für die Altersausweitung von 70 bis 74 Jahren eingeschlossenen Studien: „Malmö“ 1988 (1) und „Swedish Two County“ 1989 (2), die ab 1976 bzw. ab 1977 Frauen rekrutiert haben. Die Schlussfolgerung deckt sich nicht mit den Ergebnissen der wissenschaftlichen Bewertung der Europäischen Kommission. Die ECIBC (European Commission Initiative against Breast Cancer) bietet in ihrer Bewertung von 2020 eine detaillierte wissenschaftliche Begründung für die Erweiterung der Altersgrenze des Mammographie-Screenings von 70 bis 74 Jahren (3). Hierbei liefern vor allem die beiden neueren Auswertungen der Daten von „Swedish Two County“ und „Malmö“ von Tabar et al. 2002 (4) und Nystrom et al. 2002 (5) für die ECIBC den Hinweis, dass mit hoher Sicherheit „high certainty of evidence“ (GRADE) die 20-Jahres Mortalität „breast cancer mortality follow-up: mean 20 years“ durch ein Screening in dieser Altersgruppe reduziert werden kann: RR 0,77. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eine mit der ECIBC konsistente Bewertung der Studien und eine Abstimmung der Empfehlung der Altersgrenzen für das Deutsche Mammographie-Screening-Programm mit den aktuellen Empfehlungen der Europäischen Kommission ECIBC wäre zu empfehlen.</p>	<p>zur ECIBC-Leitlinie: Änderung des Berichts In Abschnitt A5.2 erfolgte eine Änderung im Sinne des Stellungnehmenden. zu den beiden genannten Publikationen Tabar 2002 und Nyström 2002: keine Änderung des Berichts Für den Bericht wurden unter anderem aus Tabar 2002 (zum Zeitpunkt 20 Jahre) und Nyström 2002 (zum Zeitpunkt 13,6 Jahre) Daten zur brustkrebspezifischen Mortalität extrahiert und dargestellt. Für die Metaanalyse wurden aus der Studie Malmö genau die hier genannten Daten verwendet, aus der Studie Swedish Two County allerdings Daten eines anderen Zeitpunkts, was die Abweichung im Punktschätzer zwischen ECIBC-Leitlinie und IQWiG-Bericht erklärt. Dabei entspricht die Auswertung im vorliegenden Bericht einer konservativen Schätzung.</p>

Tabelle 42: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		<p>In der Stellungnahme werden keine Argumente genannt, warum der Datenpunkt zu 20 Jahren aussagekräftiger sein könnte als der, der im vorliegenden Bericht für die Metaanalyse ausgewählt wurde.</p> <p>In der Erörterung wurde spezifisch auf die in der Publikation Nyström 2002 berichtete Auswertung einer Zehnjahres-Altersgruppe – 65 bis 74 Jahre – hingewiesen, die aus Sicht des Stellungnehmenden deutlicher darauf hinweist, dass in der Altersgruppe für Fragestellung 2 die brustkrebspezifische Mortalität reduziert werde. Nyström 2002 umfasst eine Auswertung basierend auf Rohdaten der Studien Göteborg, Stockholm und Malmö sowie einer von 2 Regionen der Studie Swedish Two County. Tatsächlich zeigen diese Ergebnisse bei der Altersgruppe 65 bis 74 Jahre im Follow-up-Modell eine Reduktion der brustkrebspezifischen Mortalität (RR: 0,78, 95 %-KI: [0,62; 0,99]).</p>

Tabelle 42: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		<p>Anhand derselben Daten des Follow-up-Modells, jedoch aufgeschlüsselt in 5-Jahres-Altersgruppen,, lässt sich jedoch erkennen, dass diese Reduktion nur in der Altersgruppe 65 bis 69 Jahre besteht (RR: 0,68, 95 %-KI: [0,52; 0,89]), nicht in der Altersgruppe 70 bis 74 Jahre (RR: 1,12, 95 %-KI: [0,73; 1,72]). Basierend auf diesen Ergebnissen lässt sich daher kein Rückschluss auf eine Mortalitätsreduktion bei 70- bis 74-jährigen Frauen treffen. Daher erscheint es zumindest auf Basis dieser Daten nicht zulässig, eine Schlussfolgerung zugunsten des Screenings für 70- bis 74-Jährige zu ziehen. Abgesehen davon schließt diese Analyse nur einen Teil der bekannten Studien mit ein, daher ergibt sich aus dieser Analyse auch kein vollständiges Bild der Datenlage.</p>

Tabelle 42: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
53	<p>Ad 4.5.2.3 und 4.5.2.5.</p> <p><u>Anmerkung:</u> Die Bewertung eines möglichen Schadens durch ein Screening im Alter von 70 bis 74 Jahren in den Abschnitten 4.5.2.3 und 4.5.2.5. kommt zu einem anderen Ergebnis als die entsprechende Bewertung der ECIBC (3), die das Schadenpotential geringer einschätzt: „undesireable effects: moderate“ auf Seite 7 in (3). Die Dosisreferenzwerte für die Mammographie wurden vom Bundesamt für Strahlenschutz zuletzt 2016 reduziert (6), was die maximale Strahlenexposition pro Mammographie reduzierte. Eine weitere Reduzierung der Dosisreferenzwerte ist aktuell geplant (7), was das mögliche Schadenpotential einer Mammographie weiter minimieren wird.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Auch hier ist eine mit der ECIBC konsistente Bewertung der Studien und somit eine Abstimmung der Empfehlung der Altersgrenzen für das Deutsche Mammographie-Screening-Programm mit den aktuellen Empfehlungen der Europäischen Kommission ECIBC zu empfehlen</p>	<p>zur ECIBC-Leitlinie: Änderung des Berichts In Abschnitt A5.2 erfolgte eine Änderung im Sinne des Stellungnehmenden. In Bezug auf die Beurteilung der Schadensseite (Überdiagnosen, falsch-positive Screeningergebnisse) waren auch bis dahin keine grundlegenden Abweichungen zwischen ECIBC-Leitlinie und dem vorliegenden Bericht erkennbar. Abschnitt A5.2 wurde um Erläuterungen zur Schadensseite ergänzt. zur Strahlenexposition: keine Änderung des Berichts, siehe Würdigung in Zeile 16</p>
12. Arbeitskreis Frauengesundheit in Medizin, Psychotherapie und Gesellschaft e.V. (AKF)		
54	<p>Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional) Der AKF e.V. begrüßt eine kritische Beurteilung der Evidenzlage zu den im Vorbericht definierten Fragestellungen durch das IQWiG. Zudem unterstützt der AKF e.V. alle Bemühungen, Mammographien und andere Untersuchungen im gynäkologischen Bereich nach hohem Standard qualitätsgesichert anzubieten. Für den AKF e.V. sind Evidenzbasierung, Förderung der informierten Entscheidung und Qualitätssicherung vorrangige Anliegen.</p>	kein Änderungsvorschlag

Tabelle 42: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
55	<p>Der AKF e.V. sieht die Pressemeldung (PM) zum Vorbericht als nicht angemessene Bewertung der tatsächlichen Evidenzlage.</p> <p>Die PM vermittelt den Eindruck als wäre für die Absenkung der Altersgrenze auf 45 Jahre der Nutzen des Mammographie-Screenings größer als der Schaden. Aufgrund der unzureichenden Evidenzlage kann sich der AKF e.V. dieser Bewertung des IQWiG nicht anschließen.</p> <p>In der PM legt sich das IQWiG mit einer positiven Bewertung bereits fest. In der PM heißt es: „Vorläufiges Ergebnis: Für die Altersgruppe der 45- bis 49-Jährigen sieht das IQWiG insgesamt einen Anhaltspunkt für einen Nutzen des Mammografie-Screenings im Vergleich zu keinem Screening. Möglichen Schäden durch falsch-positive Befunde oder Überdiagnosen steht ein Überlebensvorteil gegenüber, der überwiegt. Bei Frauen ab 70 Jahren ist dieser Effekt wegen unzureichender Daten nicht belegt.“</p> <p>Der AKF e.V. sieht eine solche Schlussfolgerung aufgrund der fehlenden und mangelhaften Datenlage als nicht gerechtfertigt an. Nach Einschätzung des AKF e.V. liegt aufgrund der Evidenz lediglich ein Anhaltspunkt für eine Wirksamkeit des Screenings in der Altersgruppe 45- bis 49-Jahre vor. Da jedoch Daten zur Beurteilung von Lebensqualität, Folgen der Strahlenbelastung, finanzielle und psychologische Belastungen, u.a.m. fehlen, ist eine Beurteilung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses gar nicht möglich.</p>	<p>zur Lebensqualität: keine Änderung des Berichts, siehe Würdigung in Zeile 58</p> <p>zu Folgen der Strahlenbelastung keine Änderung des Berichts, siehe Würdigung in Zeile 16</p> <p>zu finanziellen Belastungen: keine Änderung des Berichts. Dieser Endpunkt stellt keinen patientenrelevanten Endpunkt im Kontext dieser Bewertung dar.</p> <p>zur psychischen Belastung: Änderung des Berichts, siehe Würdigung in Zeile 58</p> <p>zur Nutzen-Schaden-Abwägung: keine Änderung des Berichts im Sinne der Stellungnehmenden</p> <p>Für die Beurteilung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses müssen von den in der Stellungnahme genannten Endpunkten die Lebensqualität und psychische Belastungen mitberücksichtigt werden.</p>

Tabelle 42: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		<p>Zu beiden Endpunkten lagen in den eingeschlossenen Studien keine Daten vor. Das Fehlen bestimmter Endpunkte hat jedoch nicht automatisch zur Folge, dass kein Gesamtfazit zugunsten der Intervention gezogen werden kann. Im vorliegenden Fall erschien es – angesichts des großen Gewichts des Endpunkts brustkrebs-spezifische Mortalität – fraglich, ob durch das Screening selbst eine so große Einschränkung der Lebensqualität und so große psychische Belastung denkbar sind, dass sie eine Reduktion der Mortalität überwiegen können. Eine solch massive Einschränkung wird eher durch die Krebstherapie selbst erreicht. Aus diesem Grund wurde davon ausgegangen, dass der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität im Wesentlichen über den Endpunkt Überdiagnosen abgedeckt wird.</p>

Tabelle 42: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
56	<p>Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional) Ad Z.B. Kapitel Kernaussage; 4.5.1.1.2 (S.14) und Kapitel 6 Fazit (S.36) und gesamter Vorbericht</p> <p><u>Anmerkung:</u> Zur Anwendung des Begriffs „Nutzen“. Der AKF e.V. stellt fest, dass sich das IQWiG darüber bewusst ist, dass der Begriff „Nutzen“ unterschiedlich verwendet werden kann. Siehe dazu Glossar des IQWiG. Im vorliegenden Vorbericht wird „Nutzen“ sowohl im Sinne von Wirksamkeit des Screenings, als auch als Überwiegen von positiven Effekten im Verhältnis zu einzelnen negativen Effekten genutzt. Nach Einschätzung des AKF e.V. liegt für die Altersgruppe 45- bis 49-Jahre aufgrund der Evidenz jedoch lediglich ein Anhaltspunkt für eine Wirksamkeit des Screenings in Bezug auf Brustkrebssterblichkeit vor. Da aussagekräftige Daten zur Beurteilung von Lebensqualität, psychologischen Effekten, unerwünschten Nebenwirkungen, Arbeitsunfähigkeit, Ressourcen, u.a.m. fehlen, ist eine Beurteilung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses gar nicht möglich. Zur Bewertung des Nutzens (positive versus negative Effekte) einer Ausweitung der Altersgrenzen im Mammographie-Screening-Programm (MSP) wäre zudem die Versorgungslage im deutschen Gesundheitssystem relevant. Nach dem <u>Evaluationsbericht</u> und <u>Qualitätsbericht</u> 2019 des Deutschen Mammographie-Screening Programms (MSP) ist die Teilnehmerate konstant bei nur etwa 50%, und nur etwa 17.500 Brustkrebsfälle von den etwa <u>70 000 jährlichen Brustkrebsdiagnosen in Deutschland</u> werden im MSP diagnostiziert. Nach aktuellen Auswertungen der BARMER Krankenkasse (Anhang) wird nach wie vor ein erheblicher Anteil von Mammographien außerhalb des qualitätsgesicherten MSP durchgeführt. Zudem erhalten große Anteile beschwerdefreier Frauen Screening-Sonographien der Brust als IGeL Untersuchungen. Es gibt dazu weder systematische Datenerhebungen noch eine Qualitätssicherung. Wie viel Schaden für die Frauengesundheit in Deutschland durch diese nicht-evidenzbasierten Screeninguntersuchungen entstehen, bleibt unbekannt. Nach den Analysen der BARMER dürfte es einen erheblichen Grad an Überdiagnostik bei Untersuchungen an der Brust geben (Anhang). Schließlich braucht es zum Risikoverständnis und zur Beurteilung des persönlichen Nutzens, Daten zur <u>Wahrscheinlichkeit von konkurrierenden Todesursachen</u> unter Berücksichtigung der Krankheitslast durch Begleiterkrankungen und Lebenserwartung. Dies ist besonders relevant für die Altersgruppe ab 70 Jahre. Quellen: https://www.ebm-netzwerk.de/de/medien/pdf/ebm-3_20_kvh_journal_screening_aeltere.pdf und https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31593591/</p>	<p>keine Änderung des Berichts Änderungsvorschläge 1 und 2 beziehen sich auf Methodik und Begriffsverwendung gemäß Allgemeiner Methoden des IQWiG [123] und damit auf übergeordnete Punkte, auf die im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung nicht eingegangen wird.</p> <p>zu Änderungsvorschlag 3 siehe Würdigung in Zeilen 55 und 58</p> <p>zur Versorgungslage des Mammografie-Screenings in Deutschland siehe Würdigung in Zeile 64</p>

Tabelle 42: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>1) Der Begriff „Nutzen“ sollte erläutert werden.</p> <p>2) Statt „Anhaltspunkt für einen Nutzen“ sollte beispielsweise „Anhaltspunkt für eine Wirksamkeit des Mammographie-Screenings auf die Brustkrebssterblichkeit“ benutzt werden. Dies gilt für alle entsprechenden Textstellen im gesamten Dokument. 3) In den Kernaussagen und im Fazit sollte deutlich gemacht werden, dass der Nutzen (positive versus negative Effekte) mangels aussagekräftiger Daten zu wichtigen Aspekten des Schadens durch Screening nicht beurteilt werden kann.</p>	
57	<p>Ad Z.B. Kapitel Kernaussage; 4.5.1.1.2 (S.14) und Kapitel 6 Fazit (S.36) und gesamter Vorbericht</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die Präsentation der Daten zum Schaden des Screenings müsste neben den Häufigkeiten von falsch-positiven Ergebnissen pro Screeningrunde bzw. Screeningjahr und Überdiagnosen, auch die kumulative Rate über 10-Jahre bzw. die gesamte Screening-Zeitspanne nennen. Auch die kumulativen Raten an Mammographie-Untersuchungen und weiteren Abklärungsuntersuchungen müssten genannt werden.</p> <p>Nur so können die möglichen Vorteile, z.B. Verminderung der Brustkrebssterblichkeit über 10 Jahre bzw. 25 Jahre im fairen Vergleich mit dem möglichen Schaden – ebenfalls über 10 bzw. 25 Jahre verstanden werden.</p> <p>Diese Informationen wären auch für die Aktualisierung der Broschüre zur Früherkennung von Brustkrebs mit der Mammographie für die Altersgruppe 50 bis 69 Jahre notwendig.</p> <p>Der AKF e.V. hat bereits in seiner früheren Stellungnahme zur Informationsbroschüre die Aufnahme dieser Daten gefordert. Bisher wurden jedoch die kumulativen Raten an falsch-positiven Befunden und die daraus folgenden kumulativen Raten an diagnostischen und anderen Maßnahmen nicht berücksichtigt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Aufnahme von Daten zur Schätzung der kumulativen Raten an Untersuchungen, falsch-positiven Befunden, nachfolgenden diagnostischen Eingriffen und Überdiagnosen über die projizierten Screeningperioden.</p> <p>Einschluss dieser Daten in die Informationsbroschüre für die Frauen zum Mammographie-Screening.</p>	<p>Änderung des Berichts</p> <p>In Abschnitt A3.3.3 wurden entsprechende Angaben und die dabei zu berücksichtigenden Unsicherheiten ergänzt.</p>

Tabelle 42: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
58	<p>Ad Kapitel Kernaussagen (S.5)</p> <p><u>Anmerkung:</u> Der AKF e.V. teilt nicht folgende Einschätzung des IQWiG: „Der Effekt des Screenings auf die Rate unerwünschter Ereignisse und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität dürfte jedoch im Wesentlichen durch den Endpunkt Überdiagnosen erfasst sein.“</p> <p>Es gibt deutlich mehr negative Auswirkungen von Mammographie-Screening auf Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Betrachtung der Gesamtheit der Frauen, die zum Screening eingeladen werden. So gibt es negative psychologische Effekte auch bei Frauen, die letztlich ein negatives Testergebnis haben. Im Vorbericht wird diesbezüglich eine <u>Publikation von Dr. Doris Tormann</u> (Frauenärztin und Mitglied des AKF Vorstands) zitiert. Sie weist darauf hin, dass es in den gynäkologischen Arztpraxen häufig Frauen gibt, die schon Tage vor der Untersuchung mit Angst zu kämpfen haben. Zudem hat die große Mehrheit der Frauen, die auch ohne Mammographie-Screening nicht an Brustkrebs sterben würden oder trotz Screening an Brustkrebs versterben ausschließlich den Schaden des Screenings (z.B. Aufwand, Kosten, Angst, Schmerzen, Strahlenbelastung u.a.m.).</p> <p>Dass Frauen durch ein negatives Mammographie-Ergebnis auch Erleichterung verspüren können, ist zu erwarten, wenn den Frauen zuvor Angst gemacht wurde.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Der Satz „Der Effekt des Screenings auf die Rate unerwünschter Ereignisse und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität dürfte jedoch im Wesentlichen durch den Endpunkt Überdiagnosen erfasst sein.“ sollte umformuliert werden und die Unsicherheiten zu den psychologischen Auswirkungen und anderen Aspekten von Lebensqualität für die große Mehrheit der Frauen, die ohnehin niemals an Brustkrebs erkranken würden oder trotz Brustkrebs an anderen Todesursachen versterben, sollte ausdrücklich in die Beurteilung des Schadens einbezogen werden.</p>	<p>Änderung des Berichts</p> <p>Den Stellungnehmenden ist zuzustimmen, dass der Aspekt der (vorübergehenden) psychischen Belastung auch derjenigen Frauen, die ein negatives Screeningergebnis erhalten, berücksichtigt werden sollte. Abschnitt 4.6 wurde um diesen Aspekt ergänzt. Zu beachten ist allerdings, dass diese Belastungen in der Regel nur vorübergehend für wenige Tage oder Wochen bestehen dürften, während die Einschränkung der Lebensqualität durch eine Tumorthherapie, die gar nicht nötig gewesen wäre, vermutlich deutlich größer ist und auch länger anhält. Die Aussage, dass der Effekt des Screenings auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Wesentlichen durch die Überdiagnosen erfasst ist, erscheint vor diesem Hintergrund weiterhin korrekt.</p>

Tabelle 42: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
59	<p>Ad Kapitel Fazit (S.36)</p> <p><u>Anmerkung:</u> Der AKF e.V. findet folgende Aussage nicht angemessen: „In Hinblick auf die Gesamtmortalität zeigte sich kein statistisch signifikantes Ergebnis. Das Ergebnis zur Gesamtmortalität spricht nicht gegen einen Nutzen bezüglich des Mammografie-Screenings, denn die Gesamtmortalität wird wesentlich durch das Auftreten konkurrierender Todesursachen beeinflusst.“ Konkurrierende Todesursachen sind keine Störfaktoren, sondern Fakten, die bei der Bewertung von Nutzen zu berücksichtigen sind.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> „Ein Effekt des Screenings auf die Gesamtmortalität ist nicht nachweisbar. Andere Todesursachen haben mit zunehmendem Alter und Begleiterkrankungen als sogenannte konkurrierende Todesursachen eine so große Bedeutung, dass Effekte des Screenings auf die Gesamtsterblichkeit nicht zum Tragen kommen.“</p>	<p>keine Änderung des Berichts</p> <p>Den Stellungnehmenden ist zuzustimmen, dass konkurrierende Todesursachen keine Störfaktoren sind, sie sind im Bericht auch nicht als solche (explizit oder implizit) bezeichnet worden.</p> <p>Die von den Stellungnehmenden vorgeschlagene Ergänzung, der Hinweis auf das zunehmende Alter und zunehmende Begleiterkrankungen, wird bei der Altersgruppe der 45- bis 50-Jährigen nicht als das zentrale Argument betrachtet. Als näherliegende Erklärung dafür, dass in dieser Altersgruppe ein Effekt auf die Gesamtsterblichkeit nicht erkennbar wird, wird vielmehr die insgesamt geringe Sterblichkeit in dieser Altersgruppe im Zusammenspiel mit dem vergleichsweise kleinen Anteil der brustkrebspezifischen Mortalität und – gemessen daran – der noch immer zu kleinen Stichprobe gesehen.</p>

Tabelle 42: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
13. Interessengemeinschaft der Programmverantwortlichen Ärzte Deutschland e. V. (IGPVA)		
60	Mit Spannung haben wir die Ergebnisse Ihres veröffentlichten Vorberichtes erwartet und möchten diesen als Berufsverband der Programmverantwortlichen Ärzte in Deutschland kommentieren. Uns ist bewusst, dass verschiedene Fachgesellschaften wissenschaftlich geprägte Stellungnahmen abgeben werden. Da wir Programmverantwortliche Ärzte (PVÄ) das Mammographie-Screening-Programm (MSP) seit vielen Jahren „täglich leben“, möchten wir uns auf einige praktische Aspekte konzentrieren.	kein Änderungsvorschlag
61	Zunächst teilen wir die Empfehlung, das MSP auch auf die Frauen zwischen 45-49 Jahren auf dem Hintergrund des UK-Age-Trials, des jüngsten RCT's zum MSP, zu erweitern.	kein Änderungsvorschlag
62	Hinsichtlich der Ablehnung der Ausweitung des MSP auf die Altersgruppe der 70- bis 75jährigen sind wir anderer Meinung: tatsächlich ist diese Altersgruppe in den sehr frühen, sämtlich viele Jahrzehnte zurückliegenden RCT's nicht repräsentiert. Der Ansatz „prospektiv nicht untersucht, also nicht bewiesen“ ist vom Grundsatz nachvollziehbar, aber auf dem Hintergrund der veränderten Realität der Zielgruppe nicht haltbar. Seit der Durchführung der randomisierten Studien vor 30-50 Jahren ist die Lebenserwartung der Frauen deutlich angestiegen. Daher müssen zur Rechtfertigung eines Screenings für ältere Frauen auch retrospektive Untersuchungen und Kohortenstudien herangezogen werden, die eine Senkung der Brustkrebsmortalität auch bei Frauen über 70 Jahren zeigen (1).	Änderung des Berichts Der Einfluss der gestiegenen Lebenserwartung auf den Effekt eines Mammografie-Screenings wurde in der Erörterung thematisiert. Dies führte zu Änderungen in Abschnitt 4.5.2.1, Kapitel 5 und Kapitel 6. In Abschnitt A5.3.1 wurde ein Abschnitt zur Diskussion der hier referenzierten Studie Otto 2012 und in Kapitel 5 eine zusammenfassende Schlussfolgerung bezüglich Beobachtungsstudien ergänzt.

Tabelle 42: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
63	<p>Durch unsere Gespräche mit Frauen jenseits des 70. Lebensjahres, bei denen wir außerhalb des MSP ein Mammakarzinom festgestellt haben, entnehmen wir, dass sich diese proportional zunehmende, immer „fittere“ und gut informierte Klientel vom deutschen Gesundheitssystem abgeschnitten fühlt. Immer wieder stellt man uns die Frage, ob Frauen außerhalb des erwerbsfähigen Alters nun „nichts mehr wert“ seien. Falls zukünftig das MSP für die jüngeren, jedoch nicht für die Frauen über 70 erweitert werden sollte, werden sehr viele Frauen in unserem Bundesgebiet enttäuscht sein und genau oben genannte Umstände artikulieren. So erklärt sich die Petition der Landfrauen des Kreislandfrauenverbandes an den Bundestag (2) mit Verweis auf Europäischen Leitlinien (3). Wir haben den Eindruck, dass in Ihrem Vorbericht die Betrachtung der „patientenrelevante Endpunkte“ zu eng gefasst und nicht richtig interpretiert wurde.</p>	<p>Änderung des Berichts Die Änderungen einschließlich des Berichtsfazits erfolgten jedoch wegen anderer als des hier beschriebenen Punktes. Die nach Darstellung der Stellungnahmen von betroffenen Frauen beschriebene Gefühlslage der „Wertlosigkeit“ sollte in ihrem gesellschaftlichen Gesamtkomplex gesehen und auch auf einer gesamtgesellschaftlichen Ebene angegangen werden. Es erscheint fraglich, ob ein wesentlicher Einflussfaktor des beschriebenen Erlebens von Wertlosigkeit die Beendigung des Mammografie-Screenings beim Erreichen des 70. Lebensjahres sein kann, und ebenso erscheint es fraglich, ob ein Fortsetzen des Screenings diese Gefühle nachhaltig lindern kann. Es kann darüber hinaus nicht das Ziel eines Screenings sein, ein Gefühl der gesellschaftlichen Wertschätzung zu erzeugen.</p>

Tabelle 42: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
64	Durch die „Nicht-Berücksichtigung“ der Frauen jenseits des 70. Lebensalters im deutschen MSP beobachten wir bei Frauen dieser Altersgruppe die Inanspruchnahme eines „grauen“ oder „opportunistischen“ Screenings, sozusagen am qualitätsgesicherten MSP vorbei. Durch die von uns unterstützte Ausweitung des Programms würde dieser Qualitätsverlust verhindert.	Änderung des Berichts Die Änderungen einschließlich des Berichtsfazits erfolgten jedoch wegen anderer als des hier beschriebenen Punktes. Maßnahmen zur Qualitätssicherung sind sicherlich auch dort hilfreich, wo Methoden ohne nachgewiesenen Nutzen angewendet werden. Es ist jedoch sinnvoller, Methoden ohne nachgewiesenen Nutzen gar nicht anzuwenden, als die Methode allgemein einzuführen, nur um für eine qualitätsgesicherte Anwendung zu sorgen.

Tabelle 42: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
65	<p>Die Teilnahme am MSP fördert die Inanspruchnahme von Vorsorgemaßnahmen wie die gynäkologische Krebsvorsorge und die Darmspiegelung sowie von primär prophylaktischen und gesundheitsfördernden Maßnahmen wie gesunde Ernährung und Sport: Die Einladung zur Teilnahme am Screening und das in den Wartezimmern der Screening-Einheiten ausliegende Informationsmaterial erinnern an das Thema Früherkennung und gesunde Lebensführung. Endet das Mammographie-Screening mit 70, werden voraussichtlich auch weniger Maßnahmen der Früherkennung und Vorsorge erfolgen. Die hieraus resultierenden Effekte müssten eigentlich in Ihre Begutachtung der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ Eingang finden.</p>	<p>Änderung des Berichts Die Änderungen einschließlich des Berichtsfazits wurde jedoch wegen anderer als dem hier beschriebenen Punkt geändert. Das Postulat der Stellungnehmenden, dass die Teilnahme am Mammografie-Screening die Inanspruchnahme anderer Vorsorgemaßnahmen fördert, wird nicht mit Quellen belegt. Gleichwohl ist es möglich, dass es solche positiven Nebeneffekte auf die Inanspruchnahme anderer Untersuchungen und in der Folge auf die Mortalität und / oder gesundheitsbezogene Lebensqualität gibt. Um als Argument für ein Mammografie-Screening gelten zu können, müsste dies jedoch zunächst empirisch untermauert werden.</p>

Tabelle 42: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		Allein die Möglichkeit solcher positiven Nebeneffekte ist kein hinreichender Grund, Frauen eine – mit gewissen Risiken verbundene – Früherkennungsmaßnahme anzubieten mit dem Ziel, sie für andere Vorsorgemaßnahmen zu gewinnen.
66	Wir kritisieren, dass zur Frage der Überdiagnose sowie der möglicherweise resultierenden die Übertherapie überhaupt alte RCT's herangezogen werden. Sowohl die Qualität der Bildgebung und Befundung sowie das senologische Verständnis in den Screening Einheiten und in den weiterversorgenden zertifizierten Brustzentren als auch die Lebenserwartung hat sich in den letzten 30 Jahren dramatisch verbessert.	Änderung des Berichts Der Einfluss der verbesserten Diagnostik und Therapie auf den Effekt eines Mammografie-Screenings bezüglich Überdiagnosen wurde auch in der Erörterung thematisiert. Dies führte zu Änderungen in den Abschnitten 4.5.1.5 und 4.5.2.5 sowie Kapitel 5.
67	Ihr Vorbericht suggeriert, dass jedes Mammakarzinom bzw. jede Vorstufe (DCIS) nach der Operation einer Radiatio und / oder Chemotherapie zugeführt werden würde. Es gibt hingegen evidenzbasierte Therapiestrategien für eine leitliniengerechte und Risiko- und Alters!-adaptierte Behandlung: so muss z.B. ein frühes DCIS nicht zwingend bestrahlt oder ein hormonrezeptorpositives Mammakarzinom keinesfalls unbedingt mit einer Chemotherapie behandelt werden (4).	Änderung des Berichts In den Abschnitten 4.5.2.5 und 4.6 erfolgten Spezifizierungen.

Tabelle 42: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
68	<p>Das Risiko einer Überdiagnose und Übertherapie (z.B. in Bezug auf „zu viele Mastektomien“) muss aus unserer Sicht anhand neuer Daten bewertet und kann durch die zitierten RCT's, welche diesbezüglich definitiv veraltet sind, nicht beantwortet werden.</p> <p>Die zitierten RCT's bilden nicht die Realität der operativen Versorgung des Mammakarzinoms in Deutschland ab. Nach dem Erhebungsbogen der Deutschen Krebsgesellschaft/Onkozert für die Zertifizierung der Brustzentren ist eine Rate von Rate brusterhaltender Operationen von 70-90% bei pT1-Karzinomen gefordert (5). Selbst multifokale Tumore können mittels verbesserter Bildgebung und Markierungstechniken onkologisch sicher durch brusterhaltende Operationen versorgt werden. Die Mastektomierate hat sich nach Einführung des MSP in Deutschland nachweislich verringert (6).</p>	<p>Änderung des Berichts</p> <p>In Abschnitt A5.3.1 wurde ein Abschnitt zur Diskussion der hier referenzierten Studie Trocchi 2019 und in Kapitel 5 eine zusammenfassende Schlussfolgerung bezüglich Beobachtungsstudien ergänzt. In den Abschnitten 4.5.1.5 und 4.5.2.5 erfolgten Ergänzungen zur Übertragbarkeit.</p> <p>Auf die durch das Alter der Studien und die in der Zwischenzeit erfolgte Weiterentwicklung von Diagnostik und Therapie bedingte Einschränkung der Übertragbarkeit der Studien wurde im Bericht bereits hingewiesen, dies gilt auch – und vielleicht sogar in besonderem Maße – für den Endpunkt Mastektomien. Eine Aussage zu Übertherapien in Form von Mastektomien ließ sich aus der einzigen Studie mit Daten zu dem Endpunkt bereits deswegen nicht ableiten, weil sich kein Unterschied in den Mastektomieraten von Interventions- und Kontrollgruppe zeigte.</p>

Tabelle 42: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		Insofern hat die Frage, ob man diese Daten für ausreichend übertragbar hält oder nicht, keine Auswirkung auf das Berichtsfazit.
69	<p>Sie sehen im Screening >70J zumindest Potential. Zur Beurteilung einer mortalitätssenkenden Wirkung einer Teilnahme an einer regelmäßigen Früherkennungsmammographie in der Gruppe der 70- bis 75jährigen Frauen möchten Sie die Ergebnisse der prospektiven AgeX Studie abwarten. So lange müssen aber die Frauen auf eine Früherkennungsmammographie verzichten, deren Potential, den vorzeitigen Tod an einer Brustkrebserkrankung zu verhindern, bereits durch eine Vielzahl von Beobachtungsstudien gezeigt wurde. Wir halten die wissenschaftliche Evidenz bereits jetzt für ausreichend, das MSP auch für ältere Frauen zwischen 70 und 75 zu öffnen. Unsere tägliche Arbeit und unsere Erfahrung in der Brustkrebsfrüherkennung bestärken uns in dieser Haltung.</p> <p>Wir möchten zur Lösung folgende Vorgehensweise vorschlagen: Es liegen für die Frauen von 70-75 eben noch keine Ergebnisse prospektiver randomisierter Studien vor. Lassen Sie deshalb zur Beantwortung Ihrer patientenrelevanten Endpunkte ersatzweise moderne Beobachtungsstudien zu und verweisen auf das geringere Evidenzniveau. Beschreiben Sie die aktuelle Datenlage und überlassen es ggf. dem G-BA daraus eine Empfehlung oder Nicht-Empfehlung zu interpretieren.</p>	<p>Änderung des Berichts</p> <p>In Abschnitt A5.3.1 wurde eine Diskussion der in den Stellungnahmen referenzierten Beobachtungsstudien und in Kapitel 5 eine zusammenfassende Schlussfolgerung bezüglich Beobachtungsstudien ergänzt.</p> <p>Auf übergeordnete Punkte, wie bspw. die rechtlichen Vorgaben für das Institut, die eine Empfehlung an den G-BA vorsehen, wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung nicht eingegangen.</p>
70	Für die oben genannten Zusammenhänge steht Ihnen der gesamte Vorstand des IGPVA gerne zur Diskussion zur Verfügung.	kein Änderungsvorschlag

A6 Literatur

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71(3): 209-249. <https://dx.doi.org/10.3322/caac.21660>.
2. Robert Koch Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2015/2016 [online]. 2020 [Zugriff: 12.04.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?_blob=publicationFile.
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms [online]. 2020 [Zugriff: 01.04.2021]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.3/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.3.pdf.
4. Loibl S, Poortmans P, Morrow M et al. Breast cancer. *Lancet* 2021; 397(10286): 1750-1769. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32381-3](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32381-3).
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mammographie-Screening; eine Entscheidungshilfe [online]. 2017 [Zugriff: 31.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-2232/2015-11-13_Merkblatt-Mammographie_bf.pdf
6. Klarenbach S, Sims-Jones N, Lewin G et al. Recommendations on screening for breast cancer in women aged 40-74 years who are not at increased risk for breast cancer. *CMAJ* 2018; 190(49): E1441-E1451. <https://dx.doi.org/10.1503/cmaj.180463>.
7. Nelson HD, Pappas M, Cantor A et al. Harms of Breast Cancer Screening: Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med* 2016; 164(4): 256-267. <https://dx.doi.org/10.7326/m15-0970>.
8. Badve SS, Gökmen-Polar Y. Ductal carcinoma in situ of breast: update 2019. *Pathology* 2019; 51(6): 563-569. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pathol.2019.07.005>.
9. Perry N, Broeders M, de Wolf C et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document. *Ann Oncol* 2008; 19(4): 614-622. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdm481>.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungs-Richtlinie/KFE-RL) [online]. 2020 [Zugriff: 01.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2238/KFE-RL_2020-06-18_iK-2020-08-28.pdf.
11. Schünemann HJ, Lerda D, Quinn C et al. Breast Cancer Screening and Diagnosis: A Synopsis of the European Breast Guidelines. *Ann Intern Med* 2020; 172(1): 46-56. <https://dx.doi.org/10.7326/m19-2125>.

12. Moser K, Sellars S, Wheaton M et al. Extending the age range for breast screening in England: pilot study to assess the feasibility and acceptability of randomization. *J Med Screen* 2011; 18(2): 96-102. <https://dx.doi.org/10.1258/jms.2011.011065>.
13. Miller AB, Howe GR, Wall C. The National Study of Breast Cancer Screening Protocol for a Canadian Randomized Controlled trial of screening for breast cancer in women. *Clin Invest Med* 1981; 4(3-4): 227-258.
14. Roberts MM, Alexander FE, Anderson TJ et al. The Edinburgh randomised trial of screening for breast cancer: description of method. *Br J Cancer* 1984; 50(1): 1-6. <https://dx.doi.org/10.1038/bjc.1984.132>.
15. Shapiro S, Strax P, Venet L et al. Proceedings: Changes in 5-year breast cancer mortality in a breast cancer screening program. *Proc Natl Cancer Conf* 1972; 7: 663-678.
16. Bjurstam N, Björneld L, Duffy SW et al. The Gothenburg breast screening trial: first results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39-49 years at randomization. *Cancer* 1997; 80(11): 2091-2099.
17. Andersson I, Aspegren K, Janzon L et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial. *BMJ* 1988; 297(6654): 943-948. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.297.6654.943>.
18. Frisell J, Glas U, Hellström L et al. Randomized mammographic screening for breast cancer in Stockholm. Design, first round results and comparisons. *Breast Cancer Res Treat* 1986; 8(1): 45-54. <https://dx.doi.org/10.1007/bf01805924>.
19. Tabar L, Fagerberg G, Duffy SW et al. The Swedish two county trial of mammographic screening for breast cancer: recent results and calculation of benefit. *J Epidemiol Community Health* 1989; 43(2): 107-114. <https://dx.doi.org/10.1136/jech.43.2.107>.
20. Moss S. A trial to study the effect on breast cancer mortality of annual mammographic screening in women starting at age 40. Trial Steering Group. *J Med Screen* 1999; 6(3): 144-148. <https://dx.doi.org/10.1136/jms.6.3.144>.
21. Tarone RE. The excess of patients with advanced breast cancer in young women screened with mammography in the Canadian National Breast Screening Study. *Cancer* 1995; 75(4): 997-1003. [https://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19950215\)75:4<997::aid-cnrcr2820750415>3.0.co;2-m](https://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19950215)75:4<997::aid-cnrcr2820750415>3.0.co;2-m).
22. Kopans DB. The Canadian National Breast Screening Studies are compromised and their results are unreliable. They should not factor into decisions about breast cancer screening. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 165(1): 9-15. <https://dx.doi.org/10.1007/s10549-017-4302-9>.
23. Yaffe MJ, Seely JM, Gordon PB et al. The randomized trial of mammography screening that was not-A cautionary tale. *J Med Screen* 2022; 29(1): 7-11. <https://dx.doi.org/10.1177/09691413211059461>.

24. Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK et al. The Edinburgh randomised trial of breast cancer screening: results after 10 years of follow-up. *Br J Cancer* 1994; 70(3): 542-548. <https://dx.doi.org/10.1038/bjc.1994.342>.
25. Deutsches Mammographie-Screening-Programm. Jahresbericht Evaluation 2019 [online]. 2021 [Zugriff: 03.12.2021]. URL: https://fachservice.mammo-programm.de/download/evaluationsberichte/neu_KOOPMAMMO_Jahresbericht_Eval_2019_20211112_web-Einzelseite.pdf.
26. Statistisches Bundesamt. Tabelle 2.1.2: Die drei häufigsten Todesursachen nach Geschlecht und Altersgruppen [Gesundheitliche Lage der Männer in Deutschland, 2014] [online]. [Zugriff: 22.11.2021]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=0&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=19740.
27. Duffy S, Vulkan D, Cuckle H et al. Annual mammographic screening to reduce breast cancer mortality in women from age 40 years: long-term follow-up of the UK Age RCT. *Health Technol Assess* 2020; 24(55): 1-24. <https://dx.doi.org/10.3310/hta24550>.
28. Nelson HD, Cantor A, Humphrey L et al. Screening for Breast Cancer: A Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation [online]. 2016 [Zugriff: 11.06.2021]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/es124/pdf/>.
29. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Lebenserwartung im Alter von ... Jahren je Person. Gliederungsmerkmale: Zeitraum, Region, Alter, Geschlecht [online]. 2022 [Zugriff: 14.06.2022]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/!pkg_olap_tables.prc_set_page?p_uid=gast&p_aid=52621804&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=524&p_ansnr=27245048&p_version=3&D.001=1000001&D.003=43.
30. Ades F, Tryfonidis K, Zardavas D. The past and future of breast cancer treatment-from the papyrus to individualised treatment approaches. *Ecancermedicalsecience* 2017; 11: 746. <https://dx.doi.org/10.3332/ecancer.2017.746>.
31. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013(6): Cd001877. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001877.pub5>.
32. Stang A, Jockel KH. The Impact of Cancer Screening on All-Cause Mortality. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115(29-30): 481-486. <https://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2018.0481>.
33. University of Oxford. Nationwide cluster-randomised trial of extending the NHS breast screening age range in England [online]. 2020 [Zugriff: 24.08.2021]. URL: <https://www.isrctn.com/ISRCTN33292440>.
34. European Commission Initiative on Breast Cancer. European guidelines on breast cancer screening and diagnosis [online]. 2021 [Zugriff: 28.12.2021]. URL: <https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/ecibc/european-breast-cancer-guidelines>.

35. Tormann D. Mammographie-Screening zwischen Sicherheitsbedürfnis und nachhaltiger Verunsicherung [online]. 2016 [Zugriff: 13.01.2022]. URL: <https://dgpfg.de/blog/gyne-072016-mammographie-screening-zwischen-sicherheitsbeduerfnis-und-nachhaltiger-verunsicherung/>.
36. Armstrong K, Moye E, Williams S et al. Screening mammography in women 40 to 49 years of age: a systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007; 146(7): 516-526. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-146-7-200704030-00008>.
37. Nekolla EA, Griebel J, Brix G. Strahlenrisiko infolge von Mammographie-Screening-Untersuchungen für Frauen unter 50 Jahren. *Z Med Phys* 2008; 18(3): 170-179. <https://dx.doi.org/10.1016/j.zemedi.2007.12.004>.
38. Schonberg MA, Silliman RA, Marcantonio ER. Weighing the benefits and burdens of mammography screening among women age 80 years or older. *J Clin Oncol* 2009; 27(11): 1774-1780. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.19.9877>.
39. Chaltiel D, Hill C. Estimations of overdiagnosis in breast cancer screening vary between 0% and over 50%: why? *BMJ Open* 2021; 11(6): e046353. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-046353>.
40. Duffy SW, Agbaje O, Tabar L et al. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: estimates of overdiagnosis from two trials of mammographic screening for breast cancer. *Breast Cancer Res* 2005; 7(6): 258-265. <https://dx.doi.org/10.1186/bcr1354>.
41. Ryser MD, Lange J, Inoue LYT et al. Estimation of Breast Cancer Overdiagnosis in a U.S. Breast Screening Cohort. *Ann Intern Med* 2022. <https://dx.doi.org/10.7326/M21-3577>.
42. Basu P, Ponti A, Anttila A et al. Status of implementation and organization of cancer screening in The European Union Member States-Summary results from the second European screening report. *Int J Cancer* 2018; 142(1): 44-56. <https://dx.doi.org/10.1002/ijc.31043>.
43. Dierks ML, Schmacke N. Mammographie-Screening und informierte Entscheidung: mehr Fragen als Antworten. In: Böcken J, Braun B, Meierjürgen R (Ed). *Gesundheitsmonitor 2014; Bürgerorientierung im Gesundheitswesen; Kooperationsprojekt der Bertelsmann Stiftung und der BARMER GEK*. Gütersloh: Bertelsmann Stiftung; 2014. S. 55-91.
44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Mammographie-Screening - Eine Entscheidungshilfe - Programm zur Früherkennung von Brustkrebs für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren [online]. 2016 [Zugriff: 13.01.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/p14-03_entscheidungshilfe_mammographie.pdf.
45. World Health Organisation. WHO position paper on mammography screening [online]. 2014 [Zugriff: 28.12.2021]. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/137339>.
46. Siu AL, Force USPST. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2016; 164(4): 279-296. <https://dx.doi.org/10.7326/M15-2886>.

47. Heindel W, Weigel S, Gerss J et al. Digital breast tomosynthesis plus synthesised mammography versus digital screening mammography for the detection of invasive breast cancer (TOSYMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, superiority trial. *Lancet Oncol* 2022; 23(5): 601-611. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00194-2](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00194-2).
48. Canelo-Aybar C, Ferreira DS, Ballesteros M et al. Benefits and harms of breast cancer mammography screening for women at average risk of breast cancer: A systematic review for the European Commission Initiative on Breast Cancer. *J Med Screen* 2021: 969141321993866. <https://dx.doi.org/10.1177/0969141321993866>.
49. Duffy SW, Smith RA. A note on the design of cancer screening trials. *J Med Screen* 2015; 22(2): 65-68. <https://dx.doi.org/10.1177/0969141315577847>.
50. Nyström L, Andersson I, Bjurstram N et al. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002; 359(9310): 909-919. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)08020-0](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(02)08020-0).
51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 21.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
52. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 25.11.2020]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
53. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c869>.
54. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N et al. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366. <https://dx.doi.org/10.2105/ajph.94.3.361>.
55. Von Elm E, Altman DG, Egger M et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010>.
56. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
57. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W 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.

58. 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. <https://dx.doi.org/10.1002/sim.6383>.
59. Caro JJ, Briggs AH, Siebert U et al. Modeling good research practices--overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--1. *Value Health* 2012; 15(6): 796-803. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2012.06.012>.
60. Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EA et al. Model parameter estimation and uncertainty analysis: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group-6. *Med Decis Making* 2012; 32(5): 722-732. <https://dx.doi.org/10.1177/0272989X12458348>.
61. Siebert U. Entscheidungsanalytische Modelle zur Sicherung der Übertragbarkeit internationaler Evidenz von HTA auf den Kontext des deutschen Gesundheitssystems; ein Methodenbeitrag zu HTA [online]. 2005 [Zugriff: 02.06.2021]. URL: https://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta099_bericht_de.pdf.
62. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ et al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7. *Med Decis Making* 2012; 32(5): 733-743. <https://dx.doi.org/10.1177/0272989X12454579>.
63. Dalarna County Council Sweden. The Swedish Two-County Trial of Mammography Screening (WE) [online]. 2018 [Zugriff: 24.08.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03217539>.
64. Medical Research Council. UKCCCR trial to study the effect on breast cancer mortality of annual mammographic screening starting at age 40 [online]. 2020 [Zugriff: 24.08.2021]. URL: <https://www.isrctn.com/ISRCTN24647151>.
65. University of Oxford. Pilot Study: Age Extension of NHS Breast Screening Programme [online]. 2010 [Zugriff: 24.08.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00890864>.
66. Duffy SW, Tabar L, Fagerberg G et al. Breast screening, prognostic factors and survival--results from the Swedish two county study. *Br J Cancer* 1991; 64(6): 1133-1138. <https://dx.doi.org/10.1038/bjc.1991.477>.
67. Narod SA, Sun P, Wall C et al. Impact of screening mammography on mortality from breast cancer before age 60 in women 40 to 49 years of age. *Curr Oncol* 2014; 21(5): 217-221. <https://dx.doi.org/10.3747/co.21.2067>.
68. Roberts MM, Alexander FE, Anderson TJ et al. Edinburgh trial of screening for breast cancer: mortality at seven years. *Lancet* 1990; 335(8684): 241-246. [https://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)90066-e](https://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(90)90066-e).
69. Aron JL, Prorok PC. An analysis of the mortality effect in a breast cancer screening study. *Int J Epidemiol* 1986; 15(1): 36-43. <https://dx.doi.org/10.1093/ije/15.1.36>.

70. Shapiro S. Evidence on screening for breast cancer from a randomized trial. *Cancer* 1977; 39(6 Suppl): 2772-2782. [https://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(197706\)39:6<2772::aid-cnrcr2820390665>3.0.co;2-k](https://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(197706)39:6<2772::aid-cnrcr2820390665>3.0.co;2-k).
71. Shapiro S, Venet W, Strax P et al. Ten- to fourteen-year effect of screening on breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1982; 69(2): 349-355.
72. Andersson I. Radiographic screening for breast carcinoma. I. Program and primary findings in 45--69 year old women. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1981; 22(2): 185-194. <https://dx.doi.org/10.1177/028418518102200213>.
73. Yen AM, Duffy SW, Chen TH et al. Long-term incidence of breast cancer by trial arm in one county of the Swedish Two-County Trial of mammographic screening. *Cancer* 2012; 118(23): 5728-5732. <https://dx.doi.org/10.1002/cncr.27580>.
74. Johns LE, Moss SM, Age Trial Management G. False-positive results in the randomized controlled trial of mammographic screening from age 40 ("Age" trial). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19(11): 2758-2764. <https://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-0623>.
75. Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK et al. 14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening. *Lancet* 1999; 353(9168): 1903-1908. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)07413-3](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(98)07413-3).
76. Frisell J, Eklund G, Hellstrom L et al. Randomized study of mammography screening--preliminary report on mortality in the Stockholm trial. *Breast Cancer Res Treat* 1991; 18(1): 49-56. <https://dx.doi.org/10.1007/BF01975443>.
77. Tabar L, Fagerberg CJ, Gad A et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet* 1985; 1(8433): 829-832. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(85\)92204-4](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(85)92204-4).
78. Tabar L, Fagerberg G, Duffy SW et al. Update of the Swedish two-county program of mammographic screening for breast cancer. *Radiol Clin North Am* 1992; 30(1): 187-210.
79. Duffy SW, Tabar L, Vitak B et al. The Swedish Two-County Trial of mammographic screening: cluster randomisation and end point evaluation. *Ann Oncol* 2003; 14(8): 1196-1198. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdg322>.
80. Moss S, Thomas I, Evans A et al. Randomised controlled trial of mammographic screening in women from age 40: results of screening in the first 10 years. *Br J Cancer* 2005; 92(5): 949-954. <https://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6602396>.
81. Baines CJ, To T, Miller AB. Revised estimates of overdiagnosis from the Canadian National Breast Screening Study. *Prev Med* 2016; 90: 66-71. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.06.033>.

82. Miller AB. The costs and benefits of breast cancer screening. *Am J Prev Med* 1993; 9(3): 175-180.
83. Miller AB, Baines CJ, To T et al. Canadian National Breast Screening Study: 1. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years. *CMAJ* 1992; 147(10): 1459-1476.
84. Miller AB, To T, Baines CJ et al. The Canadian National Breast Screening Study-1: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up. A randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years. *Ann Intern Med* 2002; 137(5 Part 1): 305-312. https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-137-5_part_1-200209030-00005.
85. Miller AB, Wall C, Baines CJ et al. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *BMJ* 2014; 348: g366. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.g366>.
86. Shaevitch D, Taghipour S, Miller AB et al. Tumor size distribution of invasive breast cancers and the sensitivity of screening methods in the Canadian National Breast Screening Study. *Journal of Cancer Research & Therapeutics* 2017; 13(3): 562-569. <https://dx.doi.org/10.4103/0973-1482.174539>.
87. Taghipour S, Caudrelier LN, Miller AB et al. Using Simulation to Model and Validate Invasive Breast Cancer Progression in Women in the Study and Control Groups of the Canadian National Breast Screening Studies I and II. *Med Decis Making* 2017; 37(2): 212-223. <https://dx.doi.org/10.1177/0272989x16660711>.
88. Bjurstam N, Björneld L, Warwick J et al. The Gothenburg Breast Screening Trial. *Cancer* 2003; 97(10): 2387-2396. <https://dx.doi.org/10.1002/cncr.11361>.
89. Bjurstam NG, Bjorneld LM, Duffy SW. Updated results of the Gothenburg Trial of Mammographic Screening. *Cancer* 2016; 122(12): 1832-1835. <https://dx.doi.org/10.1002/cncr.29975>.
90. Chu KC, Smart CR, Tarone RE. Analysis of breast cancer mortality and stage distribution by age for the Health Insurance Plan clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80(14): 1125-1132. <https://dx.doi.org/10.1093/jnci/80.14.1125>.
91. Habbema JD, van Oortmarssen GJ, van Putten DJ et al. Age-specific reduction in breast cancer mortality by screening: an analysis of the results of the Health Insurance Plan of Greater New York study. *J Natl Cancer Inst* 1986; 77(2): 317-320.
92. Shapiro S. Periodic screening for breast cancer: the HIP Randomized Controlled Trial. Health Insurance Plan. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997; (22): 27-30. <https://dx.doi.org/10.1093/jncimono/1997.22.27>.
93. Andersson I, Janzon L. Reduced breast cancer mortality in women under age 50: updated results from the Malmö Mammographic Screening Program. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997; (22): 63-67. <https://dx.doi.org/10.1093/jncimono/1997.22.63>.

94. Zackrisson S, Andersson I, Janzon L et al. Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study. *BMJ* 2006; 332(7543): 689-692. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.38764.572569.7C>.
95. Frisell J, Lidbrink E. The Stockholm Mammographic Screening Trial: Risks and benefits in age group 40-49 years. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997; (22): 49-51. <https://dx.doi.org/10.1093/jncimono/1997.22.49>.
96. Frisell J, Lidbrink E, Hellström L et al. Followup after 11 years--update of mortality results in the Stockholm mammographic screening trial. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 45(3): 263-270. <https://dx.doi.org/10.1023/a:1005872617944>.
97. Tabar L, Chen TH, Yen AM et al. Effect of Mammography Screening on Mortality by Histological Grade. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2018; 27(2): 154-157. <https://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.Epi-17-0487>.
98. Tabar L, Duffy SW, Yen MF et al. All-cause mortality among breast cancer patients in a screening trial: support for breast cancer mortality as an end point. *J Med Screen* 2002; 9(4): 159-162. <https://dx.doi.org/10.1136/jms.9.4.159>.
99. Tabar L, Fagerberg G, Chen HH et al. Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish Two-County Trial. *Cancer* 1995; 75(10): 2507-2517. [https://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19950515\)75:10<2507::aid-cnrcr2820751017>3.0.co;2-h](https://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19950515)75:10<2507::aid-cnrcr2820751017>3.0.co;2-h).
100. Tabár L, Vitak B, Chen HH et al. The Swedish Two-County Trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up. *Radiol Clin North Am* 2000; 38(4): 625-651. [https://dx.doi.org/10.1016/s0033-8389\(05\)70191-3](https://dx.doi.org/10.1016/s0033-8389(05)70191-3).
101. Tabár L, Vitak B, Chen TH et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology* 2011; 260(3): 658-663. <https://dx.doi.org/10.1148/radiol.11110469>.
102. Duffy SW, Vulkan D, Cuckle H et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality (UK Age trial): final results of a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(9): 1165-1172. [https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30398-3](https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30398-3).
103. Moss S, Waller M, Anderson TJ et al. Randomised controlled trial of mammographic screening in women from age 40: predicted mortality based on surrogate outcome measures. *Br J Cancer* 2005; 92(5): 955-960. <https://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6602395>.
104. Moss SM, Cuckle H, Evans A et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368(9552): 2053-2060. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)69834-6](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(06)69834-6).
105. Moss SM, Wale C, Smith R et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK Age trial at 17 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(9): 1123-1132. [https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00128-x](https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00128-x).

106. University of Oxford. Extending the National Health Service (NHS) Breast Screening Age Range (AgeX) [online]. 2020 [Zugriff: 24.08.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01081288>.
107. University of Oxford. Nationwide cluster-randomised trial of extending the NHS breast screening age range in England: AgeX trial protocol [online]. 2018 [Zugriff: 22.11.2021]. URL: <http://www.agex.uk/File+download/18/AgeX+Protocol+-+v5.1+September+2018+%28MREC+Approved%29.pdf>.
108. NHS Breast Screening Programme. Completion of randomisation into the AgeX trial, with follow-up continuing throughout the 2020s [online]. 2020 [Zugriff: 22.11.2021]. URL: <http://www.agex.uk/File+download/34/AgeX+completion+of+randomisation.pdf>.
109. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
110. Mandrik O, Zielonke N, Meheus F et al. Systematic reviews as a 'lens of evidence': Determinants of benefits and harms of breast cancer screening. *Int J Cancer* 2019; 145(4): 994-1006. <https://dx.doi.org/10.1002/ijc.32211>.
111. Myers ER, Moorman P, Gierisch JM et al. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review. *JAMA* 2015; 314(15): 1615-1634. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.13183>.
112. Nelson HD, Fu R, Cantor A et al. Effectiveness of Breast Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med* 2016; 164(4): 244-255. <https://dx.doi.org/10.7326/m15-0969>.
113. van den Ende C, Oordt-Speets AM, Vroling H et al. Benefits and harms of breast cancer screening with mammography in women aged 40-49 years: A systematic review. *Int J Cancer* 2017; 141(7): 1295-1306. <https://dx.doi.org/10.1002/ijc.30794>.
114. Hubner J, Katalinic A, Waldmann A et al. Long-term Incidence and Mortality Trends for Breast Cancer in Germany. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2020; 80(6): 611-618. <https://dx.doi.org/10.1055/a-1160-5569>.
115. Jansen L, Holleczeck B, Kraywinkel K et al. Divergent Patterns and Trends in Breast Cancer Incidence, Mortality and Survival Among Older Women in Germany and the United States. *Cancers (Basel)* 2020; 12(9). <https://dx.doi.org/10.3390/cancers12092419>.
116. Katalinic A, Eisemann N, Kraywinkel K et al. Breast cancer incidence and mortality before and after implementation of the German mammography screening program. *Int J Cancer* 2020; 147(3): 709-718. <https://dx.doi.org/10.1002/ijc.32767>.
117. Waldmann A, Hübner J, Katalinic A. Trends Over Time in Breast-Cancer-Specific Mortality in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2021; 118(31-32): 538-539. <https://dx.doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0182>.

118. Otto SJ, Fracheboud J, Verbeek AL et al. Mammography screening and risk of breast cancer death: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21(1): 66-73. <https://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-0476>.
119. Lousdal ML, Lash TL, Flanders WD et al. Negative controls to detect uncontrolled confounding in observational studies of mammographic screening comparing participants and non-participants. *Int J Epidemiol* 2020; 49(3): 1032-1042. <https://dx.doi.org/10.1093/ije/dyaa029>.
120. Trocchi P, Kuss O, Kaab-Sanyal V et al. Trends in surgical treatment for breast cancer in Germany after the implementation of the mammography screening program. *Eur J Epidemiol* 2019; 34(12): 1143-1150. <https://dx.doi.org/10.1007/s10654-019-00570-x>.
121. Duffy SW, Tabar L, Yen AM et al. Beneficial Effect of Consecutive Screening Mammography Examinations on Mortality from Breast Cancer: A Prospective Study. *Radiology* 2021; 299(3): 541-547. <https://dx.doi.org/10.1148/radiol.2021203935>.
122. American College of Radiology. ACR BI-RADS Atlas — Mammography; II. Reporting System [online]. 2013 [Zugriff: 13.04.2022]. URL: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/BI-RADS/Mammography-Reporting.pdf>.
123. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 24.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
124. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007; 7: 10. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2288-7-10>.
125. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.2; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2021 [Zugriff: 27.05.2021]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/version-6.1/chapter-4-tech-suppl>.
126. Wong SS, 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.

A7 Studienlisten

A7.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Canelo-Aybar C, Ferreira DS, Ballesteros M et al. Benefits and harms of breast cancer mammography screening for women at average risk of breast cancer: A systematic review for the European Commission Initiative on Breast Cancer. J Med Screen 2021; 969141321993866. <https://dx.doi.org/10.1177/0969141321993866>.
2. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database Syst Rev 2013; 2013(6): Cd001877. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001877.pub5>.
3. Mandrik O, Zielonke N, Meheus F et al. Systematic reviews as a 'lens of evidence': Determinants of benefits and harms of breast cancer screening. Int J Cancer 2019; 145(4): 994-1006. <https://dx.doi.org/10.1002/ijc.32211>.
4. Myers ER, Moorman P, Gierisch JM et al. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review. JAMA 2015; 314(15): 1615-1634. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.13183>.
5. Nelson HD, Cantor A, Humphrey L et al. Screening for Breast Cancer: A Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation [online]. 2016 [Zugriff: 11.06.2021]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/es124/pdf/>.
6. Nelson HD, Fu R, Cantor A et al. Effectiveness of Breast Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Ann Intern Med 2016; 164(4): 244-255. <https://dx.doi.org/10.7326/m15-0969>.
7. Nelson HD, Pappas M, Cantor A et al. Harms of Breast Cancer Screening: Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Ann Intern Med 2016; 164(4): 256-267. <https://dx.doi.org/10.7326/m15-0970>.
8. van den Ende C, Oordt-Speets AM, Vroliing H et al. Benefits and harms of breast cancer screening with mammography in women aged 40-49 years: A systematic review. Int J Cancer 2017; 141(7): 1295-1306. <https://dx.doi.org/10.1002/ijc.30794>.

A7.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der fokussierten Informationsbeschaffung

Nachfolgend aufgeführt finden sich aus der Basis-SÜ Canelo-Aybar 2021 (siehe Abschnitt A3.1.1) identifizierte Publikationen, die relevanten Studien zugeordnet sind, aber die Einschlusskriterien des Berichts nicht erfüllen.

Nicht E1

1. Miller AB, Baines CJ, To T et al. Canadian National Breast Screening Study: 2. Breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years. CMAJ 1992; 147(10): 1477-1488.

2. Miller AB, To T, Baines CJ et al. Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(18): 1490-1499. <https://dx.doi.org/10.1093/jnci/92.18.1490>.

3. Tabar L, Chen HH, Duffy SW et al. Primary and adjuvant therapy, prognostic factors and survival in 1053 breast cancers diagnosed in a trial of mammography screening. *Jpn J Clin Oncol* 1999; 29(12): 608-616. <https://dx.doi.org/10.1093/jjco/29.12.608>.

Nicht E5

1. Shapiro S. Screening: assessment of current studies. *Cancer* 1994; 74(1 Suppl): 231-238. <https://dx.doi.org/10.1002/cncr.2820741306>.

A7.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche mit Ausschlussgründen

Nicht E1

1. Murillo R, Diaz S, Perry F et al. Increased breast cancer screening and downstaging in Colombian women: a randomized trial of opportunistic breast-screening. *Int J Cancer* 2016; 138(3): 705-713. <https://dx.doi.org/10.1002/ijc.29801>.

Nicht E2

1. Lee Lin F, Nguyen T, Pedhiwala N et al. A Longitudinal Examination of Stages of Change Model Applied to Mammography Screening. *West J Nurs Res* 2016; 38(4): 441-458. <https://dx.doi.org/10.1177/0193945915618398>.

Nicht E4

1. Olsson A, Garne JP, Tengrup I et al. Overweight in relation to tumour size and axillary lymph node involvement in postmenopausal breast cancer patients-differences between women invited to vs. not invited to mammography in a randomized screening trial. *Cancer Epidemiol* 2009; 33(1): 9-15. <https://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2009.04.008>.

Nicht E5

1. Correction to *Lancet Oncol* 2015; 16: 1127. *Lancet Oncol* 2015; 16(9): e427. <https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045%2815%2900240-5>.

2. Bewley S, Blennerhassett M, Payne M. Cost of extending the NHS breast screening age range in England. *BMJ* 2019; 365: 11293. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.11293>.

3. Boyd NF. The review of randomization in the Canadian National Breast Screening Study; Is the debate over? *CMAJ* 1997; 156(2): 207-209.

4. Bryant H. The review of randomization in the Canadian National Breast Screening Study; What does the verdict mean for clinicians? *CMAJ* 1997; 156(2): 213-215.

5. Duffy SW, McCann J, Godward S et al. Some issues in screening for breast and other cancers. *J Med Screen* 2006; 13(Suppl 1): S28-S34.

6. Duffy SW, Tabar L, Smith RA. Screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001; 358(9299): 2166. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)07194-X](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)07194-X).
7. Fletcher SW, Elmore JG. Mammographic screening for breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 348(17): 1672-1680. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp021804>.
8. Garcia-Albeniz X, Hernan MA, Logan RW et al. Continuation of Annual Screening Mammography and Breast Cancer Mortality in Women Older Than 70 Years. *Ann Intern Med* 2020; 172(6): 381-389. <https://dx.doi.org/10.7326/m18-1199>.
9. Gøtzsche PC, Olsen O, Ponzzone R et al. Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality (multiple letters). *Cancer* 2002; 94(2): 578-583.
10. Hakama M, Malila N. Estimation of overdiagnosis by detection to incidence ratio in cancer screening. *J Med Screen* 2019; 26(3): 135-138. <https://dx.doi.org/10.1177/0969141319842910>.
11. Jaffe RB. [Commentary on]Effect on mammographic screening from age 40 on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62(5): 314-315.
12. Kopans DB. The Canadian National Breast Screening Studies are compromised and their results are unreliable. They should not factor into decisions about breast cancer screening. *Breast Cancer Research & Treatment* 2017; 165(1): 9-15. <https://dx.doi.org/10.1007/s10549-017-4302-9>.
13. Kopans DB. Major failings of trial procedures and quality of screening fatally compromise the results of the Canadian National Breast Screening Studies. *J Med Screen* 2021: 969141320986186. <https://dx.doi.org/10.1177/0969141320986186>.
14. Kopans DB, Halpern E, Hulka CA. Mammography screening for breast cancer. Reply to the commentaries. *Cancer* 1994; 74(4): 1212-1216. [https://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19940815\)74:4<1212::aid-cncr2820740406>3.0.co;2-5](https://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19940815)74:4<1212::aid-cncr2820740406>3.0.co;2-5).
15. Le TTT, Adler FR. Is mammography screening beneficial: An individual-based stochastic model for breast cancer incidence and mortality. *PLoS Comput Biol* 2020; 16(7): e1008036. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008036>.
16. Lee JH, Zuckerman D. Screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001; 358(9299): 2164-2165. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(01\)07190-2](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(01)07190-2).
17. Miller AB. Screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001; 358(9299): 2164. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)07189-6](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)07189-6).
18. Nystrom L, Bjurstam N, Jonsson H et al. Reduced breast cancer mortality after 20+ years of follow-up in the Swedish randomized controlled mammography trials in Malmo, Stockholm, and Goteborg. *J Med Screen* 2017; 24(1): 34-42. <https://dx.doi.org/10.1177/0969141316648987>.

19. Ryser MD, Gulati R, Eisenberg MC et al. Identification of the Fraction of Indolent Tumors and Associated Overdiagnosis in Breast Cancer Screening Trials. *Am J Epidemiol* 2019; 188(1): 197-205. <https://dx.doi.org/10.1093/aje/kwy214>.
20. Senn S. Screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001; 358(9299): 2165. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)07192-6](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)07192-6).
21. Tabar L, Chen TH, Hsu CY et al. Evaluation issues in the Swedish Two-County Trial of breast cancer screening: An historical review. *J Med Screen* 2017; 24(1): 27-33. <https://dx.doi.org/10.1177/0969141316631375>.
22. Thornton H. Screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001; 358(9299): 2165. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)07193-8](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)07193-8).
23. van den Broek JJ, van Ravesteyn NT, Mandelblatt JS et al. Comparing CISNET Breast Cancer Incidence and Mortality Predictions to Observed Clinical Trial Results of Mammography Screening from Ages 40 to 49. *Med Decis Making* 2018; 38(1_suppl): 140S-150S. <https://dx.doi.org/10.1177/0272989x17718168>.
24. Yaffe MJ, Seely JM, Gordon PB et al. The randomized trial of mammography screening that was not-A cautionary tale. *J Med Screen* 2022; 29(1): 7-11. <https://dx.doi.org/10.1177/09691413211059461>.

Nicht E7

1. Batur P. In women aged 40 to 48 y, annual mammography vs. usual care reduced breast cancer mortality at 10 but not 23 y. *Ann Intern Med* 2021; 174(2): JC18. <https://dx.doi.org/10.7326/ACPJ202102160-018>.

A7.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten mit Ausschlussgründen

Nicht E5

1. Duffy SW, Tabár L, Yen AM et al. Mammography screening reduces rates of advanced and fatal breast cancers: results in 549,091 women. *Cancer* 2020; 126(13): 2971-2979. <https://dx.doi.org/10.1002/cncr.32859>.
2. Duffy SW, Tabár L, Yen AM et al. Beneficial effect of consecutive screening mammography examinations on mortality from breast cancer: a prospective study. *Radiology* 2021; 299(3): 541-547. <https://dx.doi.org/10.1148/radiol.2021203935>.
3. Hellquist BN, Duffy SW, Abdsaleh S et al. Effectiveness of population-based service screening with mammography for women ages 40 to 49 years: evaluation of the Swedish Mammography Screening in Young Women (SCRY) cohort. *Cancer* 2011; 117(4): 714-722. <https://dx.doi.org/10.1002/cncr.25650>.
4. Hellquist BN, Duffy SW, Nystrom L et al. Overdiagnosis in the population-based service screening programme with mammography for women aged 40 to 49 years in Sweden. *J Med Screen* 2012; 19(1): 14-19. <https://dx.doi.org/10.1258/jms.2012.011104>.

5. Khil L, Heidrich J, Wellmann I et al. Incidence of advanced-stage breast cancer in regular participants of a mammography screening program: a prospective register-based study. *BMC Cancer* 2020; 20(1): 174. <https://dx.doi.org/10.1186/s12885-020-6646-5>.
6. Monticciolo DL, Newell MS, Hendrick RE et al. Breast cancer screening for average-risk women: recommendations from the ACR Commission on breast imaging. *J Am Coll Radiol* 2017; 14(9): 1137-1143. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacr.2017.06.001>.
7. Nekolla EA, Griebel J, Brix G. Strahlenrisiko infolge von Mammographie-Screening-Untersuchungen für Frauen unter 50 Jahren. *Z Med Phys* 2008; 18(3): 170-179. <https://dx.doi.org/10.1016/j.zemedi.2007.12.004>.
8. Tabár L, Yen AM, Wu WY et al. Insights from the breast cancer screening trials: how screening affects the natural history of breast cancer and implications for evaluating service screening programs. *Breast J* 2015; 21(1): 13-20. <https://dx.doi.org/10.1111/tbj.12354>.
9. Weigel S, Heindel W, Heidrich J et al. Digital mammography screening: sensitivity of the programme dependent on breast density. *Eur Radiol* 2017; 27(7): 2744-2751. <https://dx.doi.org/10.1007/s00330-016-4636-4>.

A8 Bewertung der Qualität der berücksichtigten systematischen Übersichten aus der fokussierten Recherche

Die Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung erfolgte in Anlehnung an AMSTAR, Item 3 [124].

Tabelle 43: Bewertung der Informationsbeschaffung zur systematischen Übersicht Canelo-Aybar 2021

Canelo-Aybar 2021 [48]	Bewertung	Erläuterung
1. Wurden mindestens 2 verschiedene Informationsquellen durchsucht (z. B. bibliografische Datenbanken und Studienregister)?	ja	1. Bibliografische Datenbanken 2. Sichtung von Referenzlisten 3. Anfragen an ExpertInnen
2. Wurden mindestens 2 verschiedene bibliografische Datenbanken durchsucht?	ja	PubMed, EMBASE and Cochrane Library
3. Werden Suchzeitraum oder Suchdatum genannt?	ja	We searched MEDLINE (19/04/2016), EMBASE (19/04/2016) and CENTRAL (19/04/2016) databases using pre-defined algorithms for both systematic reviews and individual studies.
4. Werden zumindest die wichtigsten Freitextbegriffe oder Schlagwörter der Suchstrategie genannt?	ja	Darstellung der Suchstrategien im Supplement
Frage 1.–4. mit ja: umfassend; mindestens 1 Frage mit nein: fraglich	umfassend	Beobachtungsstudien nur über Sichtung der Referenzlisten von SR identifiziert

A9 Suchstrategien

A9.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach systematischen Übersichten

1. PubMed

Suchoberfläche: NLM

#	Searches
1	mammography screening
2	systematic [sb]
3	#1 and #2
4	#3 AND 2011:2021[DP]

2. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	mammography
2	screening
3	#2 AND #1 2011 to 2021

Suche nach Primärstudien

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to March 10, 2022

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [125] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	exp Breast Neoplasms/
2	(breast* adj3 (cancer* or carcinoma* or tumor* or tumour*)).ti,ab.
3	or/1-2
4	Mass Screening/
5	Early Detection of Cancer/
6	screening*.mp.
7	or/4-6
8	exp Mammography/
9	mammogr*.ti,ab.

#	Searches
10	or/8-9
11	and/3,7,10
12	randomized controlled trial.pt.
13	controlled clinical trial.pt.
14	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
15	drug therapy.fs.
16	or/12-15
17	16 not (exp animals/ not humans.sh.)
18	and/11,17
19	18 not (comment or editorial).pt.
20	19 and (english or german).lg.
21	20 and 20160401:3000.(dt).

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations March 10, 2022

#	Searches
1	(breast* adj3 (cancer* or carcinoma* or tumor* or tumour*)).ti,ab.
2	screening*.mp.
3	mammogr*.ti,ab.
4	and/1-3
5	(clinical trial* or random* or placebo).ti,ab.
6	trial.ti.
7	or/5-6
8	and/4,7
9	8 not (comment or editorial).pt.
10	9 and (english or german).lg.
11	10 and 20160401:3000.(dt).

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2022 March 10

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Wong [126] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	exp Breast Cancer/
2	(breast* adj3 (cancer* or carcinoma* or tumor* or tumour*)):ti,ab.
3	or/1-2
4	Cancer Screening/
5	screening*.mp.
6	or/4-5
7	exp Mammography/
8	mammogr*.ti,ab.
9	or/7-8
10	(random* or double-blind*).tw.
11	placebo*.mp.
12	or/10-11
13	12 not (exp animal/ not exp human/)
14	and/3,6,9,13
15	14 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
16	15 and (english or german).lg.
17	16 and 20160401:3000.(dc).
18	17 not medline.cr.

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 2 of 12, February 2022

#	Searches
#1	[mh "Breast Neoplasms"]
#2	(breast* NEAR/3 (cancer* or carcinoma* or tumor* or tumour*)):ti,ab
#3	#1 or #2
#4	[mh ^"Mass Screening"]
#5	[mh ^"Early Detection of Cancer"]
#6	screening*:ti,ab
#7	#4 or #5 or #6
#8	[mh "Mammography"]

#	Searches
#9	mammogr*:ti,ab
#10	#8 or #9
#11	#3 and #7 and #10
#12	#11 not (*clinicaltrial*gov* or *who*trialssearch* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irect*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
#13	#12 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown)))
#14	#13 with Cochrane Library publication date from Apr 2016 to present, in Trials

A9.2 Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
mammography AND screening AND breast

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialssearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
mammogr* AND screen* AND breast OR mammography AND screening AND breast

A10 Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die Beziehungen der externen Sachverständigen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“ mit Stand 03/2020e. Das aktuelle Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesen Formblättern 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
Hallson, Lára Rún	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Jahn, Beate	ja	ja	nein	ja	nein	nein	nein
Kühne, Felicitas	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Mühlberger, Nikolai	ja	nein	nein	ja	nein	ja	nein
Siebert, Uwe	ja	ja	nein	ja	nein	nein	ja
Sroczyński, Gaby	ja	ja	nein	ja	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020e) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / 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 einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, 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 einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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