

# Risikoadaptiertes PSA- und MRT-Screening zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms

**VORBERICHT (VORLÄUFIGE NUTZENBEWERTUNG)**

Projekt: S25-02

Version: 1.0

Stand: 16.06.2026

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Risikoadaptiertes PSA- und MRT-Screening zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

16.10.2025

## **Interne Projektnummer**

S25-02

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Siegburger Str. 237  
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [info@iqwig.de](mailto:info@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

### **Schlagwörter**

Reihenuntersuchung, Prostatatumoren, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

### **Keywords**

Mass Screening, Prostatic Neoplasms, Benefit Assessment, Systematic Review

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

Die externen Sachverständigen haben beratende Funktion: Sie beantworten z. B. Fragen von Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu ihren Fachgebieten und kommentieren Textentwürfe (Review). Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

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

# Kernaussage

## Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung eines risikoadaptierten prostatakrebspezifischen-Antigen(PSA)- und Magnetresonanztomografie(MRT)-Screenings zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms im Vergleich zu keiner spezifischen Prostatakarzinom-Früherkennung

bei Personen im Alter von 50 bis 70 Jahren ohne Verdacht auf ein Prostatakarzinom.

## Fazit

Es gibt noch keine Daten zu den langfristigen Effekten eines Prostatakrebscreenings mittels PSA und MRT gegenüber keiner Früherkennung. Kurzeitergebnisse aus Studien zeigen, dass der Einsatz der MRT zusätzlich zum PSA-Test die Biopsieraten senkt, die Zahl falsch-positiver Screeningbefunde verringert und zu weniger biopsiebedingten unerwünschten Ereignissen führt. Ferner reduziert die MRT zusätzlich zum PSA-Screening die Zahl klinisch insignifikanter Krebsdiagnosen, ohne dass erkennbar wäre, dass klinisch signifikante Krebsfälle übersehen werden.

Insgesamt lässt sich daher kein Nutzen für ein PSA- / MRT-Screening ableiten, aus den kurzfristigen Vorteilen der Kombination aus PSA und MRT ergibt sich jedoch ein Potenzial der Methode: Wenn Personen ohne Hinweise auf ein klinisch signifikantes Karzinom durch die MRT-Triage häufiger von einer Biopsie ausgenommen werden können, könnte sich die Zahl der Überdiagnosen und -therapien verringern. Dies wiederum könnte sich langfristig in einem positiven Nutzen-Schaden-Verhältnis für ein PSA- / MRT-Screening gegenüber keinem Screening niederschlagen. Das setzt jedoch voraus, dass ein Screening aus PSA und MRT die Mortalität ähnlich gut oder besser senkt als ein reines PSA-Screening, für das eine Senkung der krebspezifischen Mortalität bereits nachgewiesen ist. Daten, die das belegen könnten, fehlen noch. Derzeit laufen jedoch zwei Studien, die in den kommenden Jahren direkte Evidenz hierzu erwarten lassen.

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Kernaussage .....</b>	<b>v</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>xiii</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>xvi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>xvii</b>
<b>1 Hintergrund .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung .....</b>	<b>3</b>
<b>3 Methoden.....</b>	<b>4</b>
<b>4 Ergebnisse .....</b>	<b>7</b>
<b>4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....</b>	<b>8</b>
<b>4.2 Vergleichende Interventionsstudien zur Untersuchung von         Screeningalgorithmen.....</b>	<b>8</b>
4.2.1 Ansatz 1: Vergleichende Interventionsstudien zum Effekt des gesamten Screeningalgorithmus gegenüber keinem Screening.....	8
4.2.1.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien .....	8
4.2.1.2 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte.....	10
4.2.1.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse .....	11
4.2.1.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.....	12
4.2.1.4.1 Ergebnisse zur Mortalität .....	12
4.2.1.4.2 Ergebnisse zum Endpunkt Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome .....	12
4.2.1.4.3 Ergebnisse zu (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen .....	12
4.2.1.4.4 Ergebnisse zu Überdiagnosen .....	12
4.2.1.4.5 Ergebnisse zu Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden .....	12
4.2.1.4.6 Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	13
4.2.1.5 Zusammenfassung der Ergebnisse zu Ansatz 1 .....	13
4.2.2 Ansatz 2: Qualitative Verknüpfung von Screeningstudien.....	14
4.2.2.1 Ansatz 2a: Qualitative Abschätzung des interessierenden Vergleichs – Studien zum Vergleich eines PSA-basierten Screenings gegenüber keiner spezifischen Früherkennung.....	15
4.2.2.1.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	15
4.2.2.1.2 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte .....	16
4.2.2.1.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....	16

4.2.2.1.4	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten .....	16
4.2.2.2	Ansatz 2b: Qualitative Abschätzung des interessierenden Vergleichs – Vergleich eines Screeningalgorithmus aus PSA-Test und MRT- Diagnostik gegenüber einem alleinigen PSA-Screening .....	18
4.2.2.2.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien .....	18
4.2.2.2.2	Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte .....	19
4.2.2.2.3	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse .....	20
4.2.2.2.4	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten .....	21
4.2.2.2.4.1	Ergebnisse zur Mortalität .....	21
4.2.2.2.4.2	Ergebnisse zum Endpunkt Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome .....	21
4.2.2.2.4.3	Ergebnisse zum Gesundheitszustand .....	21
4.2.2.2.4.4	Ergebnisse zu (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen ...	21
4.2.2.2.4.5	Ergebnisse zu Überdiagnosen .....	22
4.2.2.2.4.6	Ergebnisse zu Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden .....	22
4.2.2.2.4.7	Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	22
4.2.2.3	Zusammenfassung der Ergebnisse zu Ansatz 2 .....	22
<b>4.3</b>	<b>Ansatz 3: Empirische Prüfung der Annahmen des PSA- / MRT-Screenings .....</b>	<b>26</b>
4.3.1	Annahme 1: Studien zum Vergleich kurative Behandlung vs. beobachtende Strategie bei niedrigem Progressionsrisiko .....	26
4.3.1.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien .....	26
4.3.1.2	Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte .....	27
4.3.1.3	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse .....	27
4.3.1.4	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten .....	28
4.3.1.4.1	Ergebnisse zur Gesamtmortalität .....	28
4.3.1.4.2	Ergebnisse zur prostatakarzinomspezifischen Mortalität .....	28
4.3.1.5	Zusammenfassung der Ergebnisse zu Annahme 1 .....	29
4.3.2	Annahme 2: Verbesserung der diagnostischen Differenzierung zwischen klinisch signifikanten und klinisch insignifikanten Prostatakarzinomen durch den Einsatz der MRT im Screeningalgorithmus .....	29
4.3.2.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien .....	29
4.3.2.2	Übersicht der bewertungsrelevanten Zielgrößen .....	30
4.3.2.3	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse .....	30
4.3.2.4	Ergebnisse zu bewertungsrelevanten Zielgrößen .....	30
4.3.2.4.1	Ergebnisse zur Zielgröße Biopsien .....	30

4.3.2.4.2	Ergebnisse zur Zielgröße klinisch signifikante Prostatakarzinome .....	30
4.3.2.4.3	Ergebnisse zur Zielgröße klinisch insignifikante Prostatakarzinome ...	31
4.3.2.5	Zusammenfassung der Ergebnisse zu Annahme 2 .....	31
<b>4.4</b>	<b>Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse .....</b>	<b>32</b>
<b>5</b>	<b>Fazit.....</b>	<b>34</b>
<b>Details des Berichts.....</b>		<b>35</b>
<b>A1</b>	<b>Projektverlauf.....</b>	<b>35</b>
<b>A1.1</b>	<b>Zeitlicher Verlauf des Projekts.....</b>	<b>35</b>
<b>A1.2</b>	<b>Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf .....</b>	<b>35</b>
<b>A2</b>	<b>Methodik gemäß Berichtsplan 1.0.....</b>	<b>37</b>
<b>A2.1</b>	<b>Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien zur Untersuchung von Screeningalgorithmen .....</b>	<b>38</b>
A2.1.1	Population.....	38
A2.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention .....	38
A2.1.3	Patientenrelevante Endpunkte .....	39
A2.1.4	Studientypen .....	39
A2.1.5	Studiendauer .....	40
A2.1.6	Publikationssprache.....	40
A2.1.7	Setting.....	40
A2.1.8	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss .....	40
<b>A2.2</b>	<b>Empirische Prüfung der Annahmen des PSA- / MRT-Screenings bei fehlender Evidenz aus Interventionsstudien zu Screeningalgorithmen.....</b>	<b>41</b>
A2.2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien zu Hypothese 1.....	42
A2.2.1.1	Population .....	42
A2.2.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention.....	42
A2.2.1.3	Patientenrelevante Endpunkte .....	42
A2.2.1.4	Studientypen.....	43
A2.2.1.5	Studiendauer.....	43
A2.2.1.6	Studiengröße.....	43
A2.2.1.7	Publikationssprache .....	43
A2.2.1.8	Setting .....	43
A2.2.1.9	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	43
A2.2.2	Kriterien für den Einschluss von Studien zu Hypothese 2.....	44
A2.2.2.1	Population .....	44
A2.2.2.2	Prüf- und Vergleichsintervention.....	44
A2.2.2.3	Zielgrößen .....	45

A2.2.2.4	Studientypen .....	45
A2.2.2.5	Studiendauer .....	45
A2.2.2.6	Publikationssprache .....	45
A2.2.2.7	Setting .....	45
A2.2.2.8	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss .....	45
<b>A2.3</b>	<b>Informationsbeschaffung .....</b>	<b>46</b>
A2.3.1	Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten zu vergleichenden Interventionsstudien zur Untersuchung von Screeningalgorithmen .....	46
A2.3.2	Umfassende Informationsbeschaffung von vergleichenden Interventionsstudien zur Untersuchung von Screeningalgorithmen .....	47
A2.3.3	Informationsbeschaffung zur empirischen Prüfung der Annahmen des PSA- / MRT-Screenings bei fehlender Evidenz aus Interventionsstudien zu Screeningalgorithmen .....	48
A2.3.4	Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene .....	49
A2.3.5	Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung .....	49
A2.3.6	Selektion relevanter Studien aus der fokussierten Informationsbeschaffung ..	50
<b>A2.4</b>	<b>Informationsbewertung und -synthese.....</b>	<b>50</b>
A2.4.1	Darstellung der Einzelstudien.....	50
A2.4.1.1	Vergleichende Interventionsstudien zur Untersuchung von Screeningalgorithmen bzw. zur Therapie eines Prostatakarzinoms .....	50
A2.4.1.2	Prospektiv geplante Kohortenstudien (Prognosestudien) .....	51
A2.4.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....	51
A2.4.2.1	Vergleichende Interventionsstudien zur Untersuchung von Screeningalgorithmen bzw. zur Therapie eines Prostatakarzinoms .....	51
A2.4.2.2	Prospektiv geplante Kohortenstudien (Prognosestudien) .....	52
A2.4.3	Metaanalysen .....	52
A2.4.4	Sensitivitätsanalysen .....	53
A2.4.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	54
A2.4.6	Aussagen zur Beleglage .....	54
<b>A3</b>	<b>Details der Ergebnisse .....</b>	<b>56</b>
<b>A3.1</b>	<b>Informationsbeschaffung .....</b>	<b>56</b>
A3.1.1	IQWiG-Bericht S19-01.....	56
A3.1.2	Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten zu vergleichenden Interventionsstudien zur Untersuchung von Screeningalgorithmen .....	56

A3.1.3	Umfassende Informationsbeschaffung von vergleichenden Interventionsstudien zur Untersuchung von Screeningalgorithmen .....	57
A3.1.3.1	Primäre Informationsquellen.....	57
A3.1.3.1.1	Bibliografische Datenbanken .....	57
A3.1.3.1.2	Studienregister .....	60
A3.1.3.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	60
A3.1.3.2.1	Durch den G-BA übermittelte Dokumente .....	60
A3.1.3.2.2	G-BA-Website und IQWiG-Website.....	61
A3.1.3.2.3	Anwendung weiterer Suchtechniken .....	61
A3.1.3.2.4	Autorenanfragen .....	61
A3.1.3.2.5	Zusätzliche relevante Dokumente.....	61
A3.1.4	Fokussierte Informationsbeschaffung zur empirischen Prüfung der Annahmen des PSA- / MRT-Screenings .....	62
A3.1.4.1	Primäre Informationsquellen.....	62
A3.1.4.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	63
A3.1.4.2.1	Durch den G-BA übermittelte Dokumente .....	64
A3.1.4.2.2	G-BA-Website und IQWiG-Website.....	64
A3.1.4.2.3	Zusätzliche relevante Dokumente.....	64
A3.1.5	Resultierender Studienpool.....	64
A3.1.6	Studien ohne berichtete Ergebnisse .....	66
<b>A3.2</b>	<b>Vergleichende Interventionsstudien zur Untersuchung von Screeningalgorithmen .....</b>	<b>67</b>
A3.2.1	Ansatz 1: Vergleichende Interventionsstudien zum Effekt des gesamten Screeningalgorithmus gegenüber keinem Screening.....	67
A3.2.1.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien .....	67
A3.2.1.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	67
A3.2.1.1.2	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials.....	74
A3.2.1.2	Patientenrelevante Endpunkte .....	74
A3.2.1.2.1	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial.....	74
A3.2.1.2.2	Mortalität .....	74
A3.2.1.2.3	Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome.....	74
A3.2.1.2.4	(Schwerwiegende) unerwünschten Ereignissen .....	75
A3.2.1.2.5	Überdiagnosen .....	75
A3.2.1.2.6	Falsch-positive Screeningbefunde.....	75
A3.2.1.2.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	75
A3.2.1.2.8	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	75

A3.2.1.3	Ergänzende Zielgrößen .....	75
A3.2.1.3.1	Klinisch signifikante Prostatakarzinome.....	76
A3.2.2	Ansatz 2a: Qualitative Abschätzung des interessierenden Vergleichs – Studien zum Vergleich eines PSA-basierten Screenings gegenüber keiner spezifischen Früherkennung.....	77
A3.2.2.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien .....	77
A3.2.2.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	77
A3.2.2.1.2	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials.....	81
A3.2.2.2	Patientenrelevante Endpunkte.....	81
A3.2.3	Ansatz 2b: Qualitative Abschätzung des interessierenden Vergleichs – Vergleich eines Screeningalgorithmus aus PSA-Test und MRT-Diagnostik gegenüber einem alleinigen PSA-Screening.....	81
A3.2.3.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien .....	81
A3.2.3.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	81
A3.2.3.1.2	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials.....	92
A3.2.3.2	Patientenrelevante Endpunkte.....	92
A3.2.3.2.1	Mortalität .....	92
A3.2.3.2.2	Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome.....	92
A3.2.3.2.3	Gesundheitszustand .....	93
A3.2.3.2.4	(Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse .....	96
A3.2.3.2.5	Überdiagnosen .....	98
A3.2.3.2.6	Falsch-positive Screeningbefunde.....	98
A3.2.3.2.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	102
A3.2.3.2.8	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	102
<b>A3.3</b>	<b>Ansatz 3: Empirische Prüfung der Annahmen des PSA- / MRT-Screenings .....</b>	<b>102</b>
A3.3.1	Annahme 1: Studien zum Vergleich kurative Behandlung vs. beobachtende Strategie bei niedrigem Progressionsrisiko .....	102
A3.3.1.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien .....	102
A3.3.1.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	102
A3.3.1.1.2	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials.....	109
A3.3.1.2	Patientenrelevante Endpunkte.....	110
A3.3.1.2.1	Gesamtmortalität .....	110
A3.3.1.2.2	Prostatakarzinomspezifische Mortalität .....	112

A3.3.2	Annahme 2: Verbesserung der diagnostischen Differenzierung zwischen klinisch signifikanten und klinisch insignifikanten Prostatakarzinomen durch den Einsatz der MRT im Screeningalgorithmus .....	114
A3.3.2.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien .....	114
A3.3.2.2	Berichtsrelevante Zielgrößen.....	114
A3.3.2.2.1	Biopsien .....	114
A3.3.2.2.2	Klinisch signifikante Prostatakarzinome.....	117
A3.3.2.2.3	Klinisch insignifikante Prostatakarzinome.....	120
<b>A4</b>	<b>Kommentare.....</b>	<b>123</b>
<b>A4.1</b>	<b>Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten.....</b>	<b>123</b>
<b>A4.2</b>	<b>Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien.....</b>	<b>124</b>
<b>A4.3</b>	<b>Kritische Reflexion des Vorgehens.....</b>	<b>125</b>
<b>A5</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>127</b>
<b>A6</b>	<b>Studienlisten.....</b>	<b>144</b>
<b>A6.1</b>	<b>Liste der gesichteten systematischen Übersichten.....</b>	<b>144</b>
<b>A6.2</b>	<b>Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche zur Untersuchung von Screeningalgorithmen .....</b>	<b>145</b>
A6.2.1	Recherche zu vergleichenden Interventionsstudien zum gesamten Screeningalgorithmus (Ansatz 1, 2 und 3 [A2]) .....	145
A6.2.2	Recherche zu vergleichenden Interventionsstudien im Anreicherungsdesign (Ansatz 2b und 3 [A2]) .....	150
<b>A6.3</b>	<b>Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche zur empirischen Prüfung der Annahmen des PSA- / MRT-Screenings bei fehlender Evidenz aus Interventionsstudien zu Screeningalgorithmen .....</b>	<b>151</b>
<b>A6.4</b>	<b>Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten .....</b>	<b>155</b>
<b>A7</b>	<b>Bewertung der Qualität der Basis-SÜs .....</b>	<b>158</b>
<b>A8</b>	<b>Suchstrategien .....</b>	<b>159</b>
<b>A8.1</b>	<b>Bibliografische Datenbanken.....</b>	<b>159</b>
<b>A8.2</b>	<b>Studienregister .....</b>	<b>168</b>
<b>A8.3</b>	<b>Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....</b>	<b>169</b>

# Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Informationsbeschaffung sowie zugeordnete Studien für die verschiedenen Ansätze des Berichts.....	7
Tabelle 2: Ansatz 1) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. kein Screening – Matrix der patientenrelevanten Endpunkte .....	11
Tabelle 3: Ansatz 1) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. kein Screening – Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	13
Tabelle 4: Ansatz 2b) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening – Matrix der patientenrelevanten Endpunkte .....	20
Tabelle 5: Ansatz 3 [A1]) Studien zum Vergleich kurative Behandlung vs. beobachtende Strategie bei niedrigem Progressionsrisiko – Matrix der patientenrelevanten Endpunkte.....	27
Tabelle 6: Ansatz 3 [A2]) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening – Matrix der bewertungsrelevanten Zielgrößen .....	30
Tabelle 7: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	40
Tabelle 8: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss zur Überprüfung der Hypothese 1.....	44
Tabelle 9: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss zur Überprüfung der Hypothese 2.....	46
Tabelle 10: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit .....	55
Tabelle 11: Berücksichtigte Basis-SÜs .....	56
Tabelle 12: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente (Ansatz 1, 2 und 3 [A2]) .....	60
Tabelle 13: In vom G-BA übermittelten Dokumenten identifizierte relevante Dokumente ...	61
Tabelle 14: Durch Anwendung weiterer Suchtechniken identifizierte relevante Dokumente .....	61
Tabelle 15: Zusätzlich identifizierte relevante Dokumente (Ansatz 1, 2 und 3 [A2]) .....	62
Tabelle 16: Zusätzlich identifizierte relevante Dokumente (Ansatz 3 [A1]) .....	64
Tabelle 17: Studienpool der Nutzenbewertung.....	65
Tabelle 18: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse.....	66
Tabelle 19: Ansatz 1) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. kein Screening – Charakteristika der Studien .....	68
Tabelle 20: Ansatz 1) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. kein Screening – Ein- / Ausschlusskriterien für Personen in den Studien .....	69

Tabelle 21: Ansatz 1) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. kein Screening – Charakterisierung der Studienpopulationen.....	70
Tabelle 22: Ansatz 1) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. kein Screening – Screeningstrategie .....	71
Tabelle 23: Ansatz 1) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. kein Screening – Adhärenz.....	73
Tabelle 24: Ansatz 1) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. kein Screening – Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial .....	74
Tabelle 25: Ansatz 1) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. kein Screening – Ergebnisse der Studien zu falsch-positiven Screeningbefunden.....	75
Tabelle 26: Ansatz 1) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. kein Screening – Ergebnisse der Studien zu klinisch signifikanten Prostatakarzinomen .....	76
Tabelle 27: Ansatz 2a) neue Studie zum Vergleich PSA-Screening vs. kein Screening – Charakteristika der Studie .....	77
Tabelle 28: Ansatz 2a) neue Studie zum Vergleich PSA-Screening vs. kein Screening – Ein- / Ausschlusskriterien für Personen in der Studie .....	78
Tabelle 29: Ansatz 2a) neue Studie zum Vergleich PSA-Screening vs. kein Screening – Charakterisierung der Population .....	79
Tabelle 30: Ansatz 2a) neue Studie zum Vergleich PSA-Screening vs. kein Screening – Screeningstrategie .....	79
Tabelle 31: Ansatz 2a) neue Studie zum Vergleich PSA-Screening vs. kein Screening – Adhärenz.....	80
Tabelle 32: Ansatz 2b) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening – Charakteristika der Studien .....	82
Tabelle 33: Ansatz 2b) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening – Ein- / Ausschlusskriterien für Personen in den Studien .....	84
Tabelle 34: Ansatz 2b) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening – Charakterisierung der Studienpopulationen.....	85
Tabelle 35: Ansatz 2b) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening – Screeningstrategie .....	87
Tabelle 36: Ansatz 2b) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening – Adhärenz.....	90
Tabelle 37: Ansatz 2b) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening – Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial .....	92
Tabelle 38: Ansatz 2b) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening – Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS).....	93
Tabelle 39: Ansatz 2b) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening – Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand.....	94
Tabelle 40: Ansatz 2b) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening – Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse .....	96

Tabelle 41: Ansatz 2b) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening – Ergebnisse zum Endpunkt (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse .....	97
Tabelle 42: Ansatz 2b) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening – Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Falsch-positive Screeningbefunde .....	98
Tabelle 43: Ansatz 2b) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening – Ergebnisse zu falsch-positiven Screeningbefunden (jeweils erste Screeningrunde) .....	99
Tabelle 44: Ansatz 3 [A1]) Studien zum Vergleich kurative Behandlung vs. beobachtende Strategie bei niedrigem Progressionsrisiko – Charakterisierung der eingeschlossenen Studien .....	103
Tabelle 45: Ansatz 3 [A1]) Studien zum Vergleich kurative Behandlung vs. beobachtende Strategie bei niedrigem Progressionsrisiko – Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien .....	104
Tabelle 46: Ansatz 3 [A1]) Studien zum Vergleich kurative Behandlung vs. beobachtende Strategie bei niedrigem Progressionsrisiko – Ein- / Ausschlusskriterien für Personen in den Studien .....	106
Tabelle 47: Ansatz 3 [A1]) Studien zum Vergleich kurative Behandlung vs. beobachtende Strategie bei niedrigem Progressionsrisiko – Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch .....	107
Tabelle 48: Ansatz 3 [A1]) Studien zum Vergleich kurative Behandlung vs. beobachtende Strategie bei niedrigem Progressionsrisiko – Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial.....	109
Tabelle 49: Ansatz 33 [A1]) Studien zum Vergleich kurative Behandlung vs. beobachtende Strategie bei niedrigem Progressionsrisiko – Ergebnisse – Gesamtmortalität .....	110
Tabelle 50: Ansatz 3 [A1]) Studien zum Vergleich kurative Behandlung vs. beobachtende Strategie bei niedrigem Progressionsrisiko – Ergebnisse – Prostatakarzinomspezifische Mortalität .....	112
Tabelle 51: Ansatz 3 [A2]) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening – Ergebnisse zur Biopsierate (Anteil erfolgter Biopsien an Screeningteilnehmern pro Gruppe; jeweils erste Screeningrunde) .....	115
Tabelle 52: Ansatz 3 [A2]) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening – Ergebnisse zur Zielgröße klinisch signifikante Prostatakarzinome (d. h. ISUP $\geq 2$ ) unter Screeningteilnehmern und unter Personen mit Biopsie .....	117
Tabelle 53: Ansatz 3 [A2]) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening – Ergebnisse zur Zielgröße klinisch insignifikante Prostatakarzinome (d. h. ISUP 1) unter Screeningteilnehmern und unter Personen mit Biopsie .....	120
Tabelle 54: Bewertung der Informationsbeschaffung zur systematischen Übersicht Fazekas 2024.....	158
Tabelle 55: Bewertung der Informationsbeschaffung zur systematischen Übersicht Kavisvanathan 2025.....	158

# Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion zu vergleichenden Interventionsstudien zum gesamten Screeningalgorithmus (Ansatz 1, 2 und 3 [A2]).....	58
Abbildung 2: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion zu vergleichenden Interventionsstudien im Anreicherungsdesign (Ansatz 2b und 3 [A2]) .....	59
Abbildung 3: Ergebnis der fokussierten Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion zur empirischen Prüfung der Annahmen des PSA- / MRT-Screenings (Ansatz 3 [A1]) .....	63
Abbildung 4: Forest Plot zum Endpunkt Gesundheitszustand.....	95
Abbildung 5: Forest Plot zum Endpunkt falsch-positive Screeningbefunde bezogen auf Screeningteilnehmer .....	100
Abbildung 6: Forest Plot zum Endpunkt falsch-positive Screeningbefunde (in der Gruppe der Personen mit Biopsie) .....	101
Abbildung 7: Forest Plot zur Gesamtmortalität .....	111
Abbildung 8: Forest Plot zum Endpunkt Prostatakarzinomspezifische Mortalität (Metaanalyse nach unterschiedlichen Operationalisierungen zum niedrigen Progressionsrisiko).....	113
Abbildung 9: Forest Plot zur Zielgröße Biopsien (in der Gruppe von Personen mit einem erhöhten Risiko eines Prostatakarzinoms) .....	116
Abbildung 10: Forest Plot zur Zielgröße klinisch signifikante Prostatakarzinome (in der Gruppe der Personen mit Biopsie) .....	118
Abbildung 11: Forest Plot zur Zielgröße klinisch signifikante Prostatakarzinome (in der Gruppe der Personen mit erhöhtem Risiko für ein Prostatakarzinom) .....	119
Abbildung 12: Forest Plot zur Zielgröße klinisch insignifikante Prostatakarzinome (in der Gruppe der Personen mit Biopsie) .....	121
Abbildung 13: Forest Plot zur Zielgröße klinisch insignifikante Prostatakarzinome (in der Gruppe der Personen mit erhöhtem Risiko für ein Prostatakarzinom) .....	122

# Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AM	Active Monitoring
AMSTAR	A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews
DRU	digital-rektale Untersuchung
EAU	European Association of Urology
EBRT	External Beam Radiotherapy (externe Strahlentherapie)
FHCRC	Fred Hutchinson Cancer Research Center
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISUP	International Society of Urological Pathology
ITT	Intention to treat
MISCAN	Microsimulation Screening Analysis
MRT	Magnetresonanztomografie
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PI-RADS	Prostate Imaging-Reporting and Data System
PROBAST	Prediction model Risk Of Bias Assessment Tool
PSA	prostataspezifisches Antigen
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SÜ	systematische Übersicht
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
TRUS	Transrektaler Ultraschall
VAS	visuelle Analogskala

## 1 Hintergrund

Das Prostatakarzinom ist eine bösartige Erkrankung der Vorsteherdrüse (Prostata), die durch ein unkontrolliertes Wachstum der Epithelzellen in den Drüsenläppchen entsteht. Mit fortschreitender Erkrankung kann das Karzinom in benachbartes Gewebe – etwa die Samenblasen, Harnblase oder das Rektum – einwachsen und Fernmetastasen bilden.

Prostatakrebs kann bei allen Personen auftreten, die Prostatagewebe besitzen. Dies betrifft (cisgender) Männer, Transfrauen, nichtbinäre oder intergeschlechtliche Personen, sofern eine Prostata vorhanden ist. Im Bericht wird daher die neutrale Bezeichnung „Personen“ verwendet. Bei Bezug zu Studienpopulationen wird die innerhalb der Studien verwendete Bezeichnung benutzt.

Nach Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) wurden im Jahr 2023 etwa 80 000 Neuerkrankungen eines Prostatakarzinoms diagnostiziert sowie im Jahr 2023 etwa 15 000 Todesfälle registriert [1]. Ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung eines Prostatakarzinoms ist das Alter: Unter 50 Jahren tritt die Erkrankung selten auf, die meisten Diagnosen werden bei über 70-Jährigen gestellt [1]. Auch familiäre bzw. genetische Faktoren (z. B. BRCA2-Mutationen) gelten als Risikofaktoren [2,3].

Die Prognose hängt vom Tumorstadium sowie der feingeweblichen Charakterisierung ab, insbesondere vom Gleason-Score bzw. dem International-Society-of-Urological-Pathology(ISUP)-Grad, welche den Entartungsgrad der Tumorzellen beschreiben [4]. Personen mit lokal begrenztem Prostatakarzinom und niedrigen Gleason- bzw. ISUP-Werten haben häufig auch mit aktiver Überwachung („active surveillance“) eine gute Prognose [5].

Ziel eines Screenings auf Prostatakarzinom ist die frühzeitige Entdeckung klinisch signifikanter, aggressiver Tumoren, die ohne Behandlung zu Metastasen, symptomatischer Erkrankung oder Tod führen könnten. Eine frühzeitige Diagnose soll eine rechtzeitige Therapie ermöglichen und dadurch Krankheitsprogression und Mortalität senken.

Dem möglichen Nutzen eines Screenings stehen Risiken und Unsicherheiten gegenüber. Zu diesen gehören insbesondere Überdiagnosen (Erkennung von indolenten, klinisch insignifikanten Tumoren, die nie symptomatisch geworden wären), Übertherapien (unnötige Behandlungen mit potenziellen Nebenwirkungen wie Inkontinenz oder erektile Dysfunktion) und falsch-positive Testergebnisse, die zu psychischer Belastung sowie unnötigen und teils invasiven Folgeeingriffen (Biopsien) führen können.

Der Bericht des IQWiG zum Prostatakarzinomscreening mittels Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) (und ggf. anschließender Biopsie) zeigte zwar einen Nutzen hinsichtlich der prostatakarzinomspezifischen Mortalität, jedoch auch einen Schaden durch Überdiagnosen. Insgesamt kam das Institut zu dem Schluss, dass der Schaden einer

solchen Screeningstrategie den Nutzen überwiegt [6]. Im Rahmen der damaligen Bewertung wurden bereits verschiedene mögliche Maßnahmen zur Verringerung der Screeningschäden diskutiert, insbesondere eine Anpassung der Screeningstrategie.

In Deutschland können Personen ab 45 Jahren jährlich eine gesetzliche Früherkennungsuntersuchung auf Prostatakrebs in Anspruch nehmen [7]. Diese umfasst insbesondere eine gezielte Anamnese und eine digital-rektale Untersuchung (DRU).

Die im Sommer 2025 aktualisierte S3-Leitlinie empfiehlt die DRU nicht mehr als Screeningmethode, da ihre Sensitivität und Spezifität für die Früherkennung unzureichend sei [4]. Stattdessen wird ein risikoadaptierter Ansatz vorgeschlagen, der auf der Bestimmung des PSA-Werts basiert: Ab einem PSA-Wert  $\geq 3$  ng/ml soll eine weiterführende Diagnostik erfolgen, bestehend aus einer urologischen Konsultation und Risikobewertung (z. B. mithilfe der Risk Calculator 3 und 4 der Prostate Cancer Research Foundation) sowie regelhaft einer Magnetresonanztomografie (MRT) der Prostata. Abhängig vom MRT-Befund (insbesondere dem Prostate-Imaging-Reporting-and-Data-System[PI-RADS]-Scores) soll eine gezielte und eine zusätzliche systematische Prostatabiopsie durchgeführt werden, um eine histologische Sicherung der Diagnose zu ermöglichen. Die systematische Prostatabiopsie erfolgt in der Regel unter transrektaler Ultraschallkontrolle (TRUS), wobei nach einem standardisierten Schema Gewebeproben aus verschiedenen Regionen der Prostata entnommen werden. Die gezielte Biopsie richtet sich hingegen auf zuvor in der MRT identifizierte suspekte Läsionen. Sie kann als MRT-Ultraschall-Fusionsbiopsie, als kognitive Biopsie mit Übertragung der MRT-Befunde auf das Ultraschallbild oder als direkte MRT-gesteuerte (in-bore) Biopsie durchgeführt werden.

Ziel dieses Screeningalgorithmus ist es, die mit dem PSA-basierten Screening verbundenen Schäden (insbesondere durch Überdiagnosen und daraus folgenden Übertherapien) zu reduzieren ohne den mit dem PSA-basierten Screening verbundenen prostatakarzinomspezifischen Mortalitätsvorteil zu beeinträchtigen. Der Ansatz beruht auf der Annahme, dass die MRT eine ausreichend verlässliche Differenzierung zwischen Personen ermöglicht, die von einer nachfolgenden Biopsie sowie einer daraus möglichen Tumordiagnose und -therapie profitieren, und solchen Personen, die davon nicht profitieren.

Mehrere internationale Leitlinien beschreiben ebenfalls einen risikoadaptierten Screeningansatz, bei dem PSA-Tests mit individueller Risikostratifizierung kombiniert werden und bei auffälligen PSA-Werten eine MRT-Untersuchung als Triage-Test vor einer möglichen Biopsie eingesetzt wird (beispielsweise die Leitlinie der European Association of Urology [EAU]; [8]). In mehreren Ländern wird derzeit die Einführung eines organisierten, risikoadaptierten Screenings auf Prostatakarzinom diskutiert oder bereits pilotiert (beispielsweise Finnland [9] oder Schweden [10]). Diese Programme sollen die Machbarkeit, Akzeptanz und diagnostische Effizienz eines risikoadaptierten, stufenweisen Vorgehens im realen Versorgungskontext prüfen.

## 2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung eines risikoadaptierten prostatakrebspezifischen-Antigen(PSA)- und Magnetresonanztomografie(MRT)-Screenings zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms im Vergleich zu keiner spezifischen Prostatakarzinom-Früherkennung

bei Personen im Alter von 50 bis 70 Jahren ohne Verdacht auf ein Prostatakarzinom.

### 3 Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Personen ohne Verdacht auf ein Prostatakarzinom. Die Prüfintervention bildete ein sequenzielles Screening aus PSA und MRT (im Folgenden: PSA- / MRT-Screening). Als Vergleichsintervention galt keine Früherkennung. Zielkriterien waren patientenrelevante Endpunkte, die eine Bewertung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses des PSA- / MRT-Screenings erlauben, insbesondere die Endpunkte prostatakarzinomspezifische Mortalität und Screeningschäden wie falsche Screeningbefunde und Überdiagnosen.

Zur Bewertung des sequenziellen PSA- / MRT-Screenings wurde ein Vorgehen mit 3 abgestuften Ansätzen gewählt, bei denen jeweils die Anforderungen an die verwertbare Evidenz, damit aber auch die Aussagekraft der Ergebnisse reduziert wird.

#### Ansatz 1

Zunächst wurde nach vergleichenden Interventionsstudien zum gesamten Screeningalgorithmus aus PSA und MRT gegenüber keiner Früherkennung gesucht. Das sequenzielle Screening durfte durch Risikoscores ergänzt werden, im Vergleichsarm war eine DRU erlaubt.

#### Ansatz 2

Falls zum Ansatz 1 keine ausreichenden Studien vorlagen, sollte der dort beschriebene Vergleich indirekt bewertet werden. Dazu sollte die Evidenz aus 2 Gruppen von Studien verknüpft werden:

- 2a) Studien zum rein PSA-basierten Screening im Vergleich zu keiner spezifischen Früherkennung (ggf. ergänzt durch eine DRU)
- 2b) Studien zu einem PSA- / MRT-Screening (ggf. unter Einbeziehung eines Risikoscores) gegenüber einem alleinigen PSA-Screening.

Mit diesem Vorgehen sollten die Teilergebnisse der einzelnen Screeningvergleiche qualitativ verknüpft werden, um den Effekt des zu bewertenden Screeningalgorithmus auf patientenrelevante Endpunkte im Vergleich zu keinem Screening abschätzen zu können.

#### Ansatz 3

Sofern auch Ansatz 2 nicht umsetzbar war, wurden zentrale Annahmen geprüft, die mindestens erfüllt sein müssen, damit ein risikoadaptiertes PSA- / MRT-Screening einen langfristigen Nutzen bieten kann. Diese Annahmen sind:

- Annahme 1 [A1]: Es gibt Personen mit einem erhöhten PSA-Wert, die von einer Krebsdiagnose und -therapie nicht profitieren (klinisch insignifikante Karzinome).

- Annahme 2 [A2]: Die MRT kann Personen mit erhöhten PSA-Werten, die nicht von einer Krebsdiagnose und -therapie profitieren (insignifikanter Krebs mit niedrigem Tumorstadium), erkennen und somit die Häufigkeit von Biopsien reduzieren.

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

Es erfolgten Recherchen nach systematischen Übersichten in MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), der International Health Technology Assessment (HTA) Database, sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Es wurde geprüft, ob mindestens 1 hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage verwendet werden kann (im Folgenden: Basis-SÜ). Lag eine solche Basis-SÜ vor, erfolgte in einem 2. Schritt eine ergänzende Suche nach Studien für den Zeitraum, der nicht durch die Basis-SÜ abgedeckt war. Andernfalls erfolgte die Suche nach Studien ohne Einschränkung des Zeitraums.

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 Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) übermittelte Dokumente, die G-BA- und IQWiG-Website, die Sichtung von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten.

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 Endpunkte der Studien des Ansatzes 1 zur Fragestellung der Bewertung, dem Vergleich zwischen PSA- / MRT-Screening und keinem Screening, wurde eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens oder (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 (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden ableitbar war, wurde eine Aussage zum Potenzial der Methode getroffen.

Für Endpunkte der Studien des Ansatz 2 bzw. Ansatz 3 wurde keine Aussage zur Beleglage getroffen, da diese Ansätze lediglich als mögliche zusätzliche Informationsquelle dienen sollten und sich aus der zusätzlichen Betrachtung dieser Ansätze allein kein Nutzen für die eigentliche Fragestellung des Berichts hätte ableiten lassen.

#### 4 Ergebnisse

Tabelle 1 liefert einen Überblick über die verschiedenen Ansätze des Berichts, die jeweils zugehörigen Informationsbeschaffungsschritte sowie die je Ansatz eingeschlossenen Studien.

Tabelle 1: Informationsbeschaffung sowie zugeordnete Studien für die verschiedenen Ansätze des Berichts

Ansatz	Ansatz 1	Ansatz 2		Ansatz 3	
<b>Ziel</b>	<b>Bewertung von Nutzen und Schaden des gesamten Screeningalgorithmus – bestehend aus PSA-Test und MRT-Diagnostik</b>	<b>Indirekte Abschätzung des Effekts des PSA- / MRT-Screenings über einen Brückenkomparator</b>		<b>Empirische Prüfung der Annahmen des Screeningalgorithmus</b>	
		<b>Ansatz 2a</b>	<b>Ansatz 2b</b>	<b>Ansatz 3 [A2]</b>	<b>Ansatz 3 [A1]</b>
<b>Vergleich</b>	PSA -/ MRT-Screening vs. kein Screening	PSA-Screening vs. kein Screening	PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening	PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening hinsichtlich Biopsierate und Tumorgrad	kurative Behandlung vs. aktive Überwachung oder Abwarten bei niedrigem Tumorgrad
<b>Informationsbeschaffung</b>	Informationsbeschaffung zu vergleichenden Interventionsstudien zum gesamten Screeningalgorithmus		Informationsbeschaffung (1) zu vergleichenden Interventionsstudien zum gesamten Screeningalgorithmus und (2) zu vergleichenden Interventionsstudien im Anreicherungsdesign		Informationsbeschaffung zur empirischen Prüfung der Annahmen des PSA- / MRT-Screenings
<b>Studien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Göteborg-2<sup>a</sup></li> <li>▪ ProScreen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ERSPC Belgien, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Schweden, Schweiz, Spanien (n = 8 Teilstudien)</li> <li>▪ PLCO</li> <li>▪ PROBACE</li> <li>▪ Quebec</li> <li>▪ Stockholm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Göteborg-2<sup>a</sup></li> <li>▪ PRECISE<sup>b</sup></li> <li>▪ PRECISION<sup>b</sup></li> <li>▪ STHLM3-MRI<sup>b</sup></li> </ul>	<p><i>Kurative Therapie vs. aktive Überwachung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ProtecT</li> </ul> <p><i>Kurative Therapie vs. Abwarten:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PIVOT</li> <li>▪ SPCG-4</li> </ul>	
<p>a. Göteborg-2 ist eine mehrarmige Studie, in der die Teilnehmenden zu verschiedenen Screeningalgorithmen sowie zu keinem Screening randomisiert wurden.                      b. Hierbei handelt es sich um Studien, in denen Personen mit einem erhöhten Risiko für Prostatakrebs (i.d.R. erhöhter PSA-Wert) randomisiert wurden (Anreicherungsdesign).                      MRT: Magnetresonanztomografie; PSA: prostataspezifisches Antigen</p>					

## 4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

### Vergleichende Interventionsstudien zur Untersuchung von Screeningalgorithmen

Es wurden der IQWiG Bericht S19-01 sowie 2 systematische Übersichten als Basis-SÜ zum Zweck der Identifizierung von Primärstudien berücksichtigt.

Die Informationsbeschaffung ergab insgesamt 17 relevante randomisierte kontrollierte Studien (Details siehe Tabelle 1).

Es wurde 1 geplante Studie (Ansatz 2a) sowie 1 laufende Studie (Ansatz 2b / 3 [A2]) identifiziert. Des Weiteren wurden 2 Studien mit unklarem Status (Ansatz 1 / 2a / 2b / 3 [A2]) sowie 2 abgeschlossene Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (Ansatz 2a / 2b / 3 [A2]).

Die letzte Suche zu vergleichenden Interventionsstudien zur gesamten Screeningkette (Ansatz 1 / 2 / 3 [A2]) fand am 02.12.2025 statt. Die letzte Suche speziell zu vergleichenden Interventionsstudien im Anreicherungsdesign (Ansatz 2b / 3 [A2]) fand am 19.02.2026 statt.

### Empirische Prüfung der Annahmen des PSA- / MRT-Screenings

Die Informationsbeschaffung zur empirischen Prüfung der Annahmen des PSA- / MRT-Screenings (Ansatz 3 [A1]) ergab 3 relevante randomisierte kontrollierte Studien (Details siehe Tabelle 1). Die letzte Suche fand am 27.01.2026 statt.

## 4.2 Vergleichende Interventionsstudien zur Untersuchung von Screeningalgorithmen

### 4.2.1 Ansatz 1: Vergleichende Interventionsstudien zum Effekt des gesamten Screeningalgorithmus gegenüber keinem Screening

#### 4.2.1.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Für den Vergleich eines PSA- / MRT-Screenings mit keinem Screening wurden 2 Studien identifiziert: Göteborg-2 und ProScreen.

**Göteborg-2** ist eine seit 2015 laufende, populationsbasierte Screeningstudie, in der ca. 60 000 Männer im Alter von 50 bis 60 Jahren aus Göteborg und angrenzenden Gemeinden identifiziert wurden [11]. Ausgeschlossen wurden Personen mit einem zuvor diagnostizierten Prostatakarzinom. Die Rekrutierung der Studie ist abgeschlossen, geplantes Studienende ist 2040.

Die Randomisierung der Teilnehmer erfolgte zunächst im Verhältnis 1:1, später 2:1 in eine Screening- und eine Kontrollgruppe. Innerhalb der Screeninggruppe wurden die rund 38 000 einzuladenden Teilnehmer zusätzlich im Verhältnis 1:1:1 auf 3 Screeningalgorithmen randomisiert:

- 1) PSA-Test, bei einem Wert  $\geq 3$  ng/ml gefolgt von einer systematischen TRUS-Biopsie. Vor Biopsie erfolgte eine MRT-Untersuchung, deren Ergebnis wird jedoch nicht zur Indikationsstellung der systematischen Biopsie herangezogen. Bei einem PI-RADS-Score  $\geq 3$  soll zusätzlich eine MRT-gesteuerte (d. h. gezielte) Biopsie stattfinden.
- 2) PSA-Test, bei einem Wert  $\geq 3$  ng/ml folgte eine MRT-Untersuchung. Bei einem PI-RADS-Score  $\geq 3$  erfolgte eine MRT-gesteuerte Biopsie
- 3) PSA-Test, bei einem Wert  $\geq 1,8$  ng/ml folgte eine MRT-Untersuchung. Bei einem PI-RADS-Score  $\geq 3$  erfolgte eine MRT-gesteuerte Biopsie.

Das Screeningintervall ist abhängig vom PSA-Wert bei der vorangegangenen Untersuchung und beträgt zwischen 2 und 8 Jahren. Es erfolgten bisher bis zu 4 Screeningrunden und es nahmen rund 47 % der Personen in den 3 Screeningarmen mindestens einmal am PSA-Screening teil. Die Einwilligung zur Studienteilnahme erfolgte nach der Randomisierung. Teilnehmende der Screeninggruppe erhielten eine detaillierte Studieninformation. Die Kontrollgruppe wurde ebenfalls über ihre Teilnahme sowie ihr jederzeitiges Recht zum Studienaustritt im Rahmen eines Opt-out-Verfahrens informiert.

Für die vorliegende Bewertung des Effekts eines PSA- / MRT-Screenings gegenüber keinem Screening liegen bislang keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor. Derzeit verfügbar sind lediglich Auswertungen zu intermediären Zielgrößen im Screeningverlauf, wie zur Anzahl von Biopsien oder zur Anzahl klinisch signifikanter und insignifikanter Prostatakarzinome. Für die vorliegende Fragestellung sind insbesondere die Ergebnisse des Screeningarms 2 relevant, da dieser mit einer MRT-basierten Entscheidung über die Durchführung einer Biopsie den zu bewertenden Screeningalgorithmus unmittelbar abbildet. Zudem entspricht der verwendete PSA-Grenzwert von 3 ng/ml dem Schwellenwert, der auch aktuellen risikoadaptierten Screeningkonzepten sowie nationalen und internationalen Empfehlungen zugrunde liegt (siehe beispielsweise [4] oder [12]).

Laut Studienprotokoll ist der Abschluss der Datenerhebung für die prostatakarzinomspezifische Mortalität 12 Jahre nach Randomisierung und somit für Ende 2027 vorgesehen [11]. Dieser Endpunkt war ehemals als primärer Studienendpunkt konzipiert, in der aktuellen Version des Studienprotokolls ist dieser als ergänzender Endpunkt bezeichnet (als neuer primärer Endpunkt der Studie ist die Rate klinisch insignifikanter Prostatakarzinome [Gleason Score = 6] angegeben, dies allerdings bezogen auf den Vergleich innerhalb der Screeninggruppen).

**ProScreen** ist eine 2018 gestartete, ebenfalls noch laufende populationsbasierte RCT aus Finnland mit einem geplanten Studienende 2037 [9]. Die Rekrutierung der Studienteilnehmer ist abgeschlossen und es wurden etwa 60 000 Männer im Alter von 50 bis 63 Jahren ohne bekannte Prostatakarzinomdiagnose aus den Städten Helsinki und Tampere im Verhältnis 1:3

auf einen Screening- oder Kontrollarm randomisiert. Im Screeningarm erfolgt zunächst eine Bestimmung des PSA-Werts. Bei einem  $\text{PSA} \geq 3 \text{ ng/ml}$  wird anhand derselben Blutprobe zusätzlich ein Risikoscore auf Basis von 4 Kallikreinen (einschließlich PSA) bestimmt. Personen mit einem Risikoscore von  $\geq 7,5 \%$  erhalten eine multiparametrische MRT. Anschließend erfolgte bei einem im MRT festgestellten PI-RADS-Score  $\geq 3$  eine gezielte Biopsie. Bei negativem MRT-Befund (PI-RADS-Score  $< 3$ ), aber erhöhter PSA-Dichte ( $> 0,15 \text{ ng/ml}^2$ ) erfolgt eine systematische Biopsie. Teilnehmer mit unauffälligem PSA-Wert werden im Abstand von 2 bis 6 Jahren abhängig vom PSA-Wert erneut zum Screening eingeladen. Auswertungen gibt es bisher für die erste Screeningrunde. Bisher nahmen etwa 50 % der Personen im Screeningarm mindestens einmal am PSA-Screening teil.

In ProScreen erfolgte für die Personen der Screeninggruppe die Einverständniserklärung zur Studienteilnahme erst nach der Randomisierung. Es ist aber unklar, ob auch die Kontrollgruppe über ihre Studienteilnahme bzw. die Möglichkeit des Studienaustritts informiert wurde.

Für die vorliegende Bewertung des Effekts des Screeningalgorithmus PSA + MRT im Vergleich zu keinem Screening liegen aus der ProScreen-Studie bislang Ergebnisse nach der ersten Screeningrunde vor. Zwischenerhebungen sind u. a. für 5 Jahre und 8 Jahre geplant. Die Erhebung des primären Endpunkts, der prostatakarzinomspezifischen Mortalität, ist für 15 Jahre nach Randomisierung und somit für das Jahr 2033 geplant.

#### **4.2.1.2 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte**

Vergleichende Analysen eines PSA- / MRT-Screening gegenüber keiner Screeningstrategie liegen derzeit ausschließlich aus der ProScreen-Studie vor. Die Studie Göteborg-2 berichtet hingegen lediglich Ergebnisse für die Interventionsgruppe des PSA- / MRT-Screenings und bietet somit keine Ergebnisse zu einem direkten Vergleich mit einer Kontrollgruppe. Beide Studien liefern allerdings bereits erste Ergebnisse zu falsch-positiven Screeningbefunden (per Definition nur für die Interventionsgruppe vorliegend). Verfügbar sind außerdem erste Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen, wobei in der Studie Göteborg-2 zum geplanten Endpunkt MRT-bedingte (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse noch nicht berichtet wurden.

Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen noch nicht vor. Den Studienprotokollen beider Studien zufolge ist die Erhebung u. a. von prostatakarzinomspezifischer Mortalität, Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome und weiterer patientenrelevanter Endpunkte im weiteren Studienverlauf vorgesehen.

Bei den zum jetzigen Zeitpunkt vorliegenden Daten beider Studien handelt es sich um Zwischenergebnisse jeweils nach der ersten Screeningrunde, die zunächst nur erste

Erkenntnisse zum kurzfristigen Schaden dieser Screeningstrategie erwarten lassen, nicht aber zum Nutzen.

Tabelle 2: Ansatz 1) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. kein Screening – Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkte						
	Mortalität		Morbidität				LQ
	Gesamtmortalität	PCa-spezifische Mortalität	Diagnosen metastasierter PCa	(schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse	Screeningschäden		
Überdiagnosen					Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Göteborg-2 <sup>a</sup>	–	+	–	● <sup>b</sup>	+		●
ProScreen	+	+	+	+	+	●	+

●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar.  
 +: Es wurden keine Daten berichtet, ihre Erhebung ist aber für einen späteren Zeitpunkt geplant.  
 –: Es wurden keine Daten berichtet und ihre Erhebung ist bislang nicht geplant.  
 a. Göteborg-2 berichtet bislang lediglich Ergebnisse des Studienarms zum PSA- / MRT-Screening.  
 b. Nicht berichtet werden geplante Ergebnisse zu MRT-bedingten (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen.  
 LQ: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; MRT: Magnetresonanztomografie; PCa: Prostatakarzinom; PSA: prostataspezifisches Antigen

#### 4.2.1.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für die Studien Göteborg-2 und ProScreen endpunktübergreifend und dadurch auch endpunktspezifisch als hoch eingestuft. Bei Göteborg-2 kann eine ergebnisabhängige Berichterstattung derzeit nicht ausgeschlossen werden, da die geplanten Ergebnisse zu MRT-bedingten (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen noch nicht berichtet wurden (obwohl sie bereits vorliegen müssten). Zudem wurde das Untersuchungsprotokoll von einer kontrastmittelgestützten auf eine kontrastmittelfreie MRT umgestellt. Bei ProScreen war unklar, ob die Zuteilung zur Interventions- und Kontrollgruppe verdeckt erfolgte. Infolgedessen war die qualitative Ergebnissicherheit für die vorliegenden Endpunkte beider berücksichtigten Studien mäßig.

In den Analysen waren jeweils alle randomisierten Personen gemäß ihrer Gruppenzuteilung berücksichtigt. Insofern ist davon auszugehen, dass durch die Reihenfolge von Randomisierung und Einverständniserklärung zur Studienteilnahme keine Selbstselektion und kein Gruppenwechsel im Sinne der Auswertung stattgefunden haben.

#### **4.2.1.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten**

##### **4.2.1.4.1 Ergebnisse zur Mortalität**

In den eingeschlossenen Studien wurden für die Endpunktkategorie Mortalität (d. h. zur Gesamtmortalität bzw. zur Prostatakarzinomspezifischen Mortalität) keine Ergebnisse berichtet.

##### **4.2.1.4.2 Ergebnisse zum Endpunkt Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome**

In den eingeschlossenen Studien wurden für den Endpunkt Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome keine Ergebnisse berichtet.

##### **4.2.1.4.3 Ergebnisse zu (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen**

Die Studie Göteborg-2 berichtet für den Screeningarm 2 von 2 Personen mit einer Hospitalisation innerhalb von 30 Tagen nach einer Prostatabiopsie: eine Person aufgrund einer Harnwegsinfektion, die andere Person aufgrund einer positiven Urinkultur und Bluthochdruck.

Ein Vergleich zwischen den Studienarmen ist jedoch nicht möglich, da in der Studie keine entsprechenden Angaben zu Ereignissen in der Kontrollgruppe vorliegen. Da darüber hinaus die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse sehr gering ist, ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Schaden des PSA- / MRT-Screenings gegenüber keinem Screening.

##### **4.2.1.4.4 Ergebnisse zu Überdiagnosen**

Aufgrund der jeweils zu kurzen Nachbeobachtungszeit in Göteborg-2 und ProScreen sind aus den Studien keine Erkenntnisse zum Endpunkt Überdiagnosen abzuleiten.

##### **4.2.1.4.5 Ergebnisse zu Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden**

Unter einem falsch-positiven Screeningbefund ist ein auffälliger Screeningbefund zu verstehen (konkret ein erhöhter PSA-Wert sowie eine auffällige MRT-Untersuchung), bei dem in der nachfolgenden Biopsie keine Prostatakarzinomzellen gefunden wurden. Daten zu diesem Endpunkt beziehen sich definitionsgemäß nur auf die gescreenten Personen. Ein Gruppenvergleich entfällt damit, auch wenn diagnostische und therapeutische Eingriffe mit benignem Befund auch in der Kontrollgruppe auftreten können.

In den Studien erwiesen sich in der ersten Screeningrunde 38,6 % (Göteborg-2) bzw. 34,9 % (ProScreen) der positiven Screeningbefunde (mit nachfolgender Biopsie) anhand des Biopsieergebnisses als falsch. Bezogen auf alle gescreenten Teilnehmer hatten 1,0 % (Göteborg-2) bzw. 0,9 % (ProScreen) aller Screeningteilnehmer einen falsch-positiven Screeningbefund.

Falsch-positive Screeningbefunde stellen einen dem Screeningverfahren inhärenten Nachteil dar und können definitionsgemäß nur bei gescreenten Personen auftreten. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen Schaden des PSA- / MRT-Screenings gegenüber keinem Screening bezüglich falsch-positiver Screeningbefunde.

#### 4.2.1.4.6 Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den eingeschlossenen Studien wurden für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität keine Ergebnisse berichtet.

#### 4.2.1.5 Zusammenfassung der Ergebnisse zu Ansatz 1

##### Landkarte der Beleglage

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

Tabelle 3: Ansatz 1) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. kein Screening – Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

	Endpunkte						LQ
	Mortalität		Morbidität			Screeningschäden	
	Gesamtmortalität	PCa-spezifische Mortalität	Diagnosen metastasierter PCa	(Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse	Überdiagnosen		
PSA- / MRT-Screening vs. kein Screening	–	–	–	– <sup>a</sup>	–	⇓⇓	–

⇓⇓: Beleg für einen (höheren) Schaden  
 –: keine Daten berichtet  
 a. Es liegen keine Angaben zu Ereignissen in der Kontrollgruppe vor.  
 LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; MRT: Magnetresonanztomografie; PCa: Prostatakarzinom; PSA: prostataspezifisches Antigen

#### Zusammenfassung Ansatz 1

Für die Untersuchung des Ansatzes 1 liegen aus den beiden Studien Göteborg-2 und ProScreen derzeit keine ausreichenden Daten zur Bewertung des Screeningalgorithmus aus PSA-Wert und MRT-Untersuchung im Vergleich zu keinem Screening vor. Beide populationsbasierten Studien adressieren jedoch direkt diesen Vergleich und sehen ausreichend lange Nachbeobachtungszeiträume zur Untersuchung der langfristigen Auswirkungen des Screenings auf patientenrelevante Endpunkte vor.

Die Erhebung der prostatakarzinomspezifischen Mortalität ist für Göteborg-2 für Ende des Jahres 2027 und für ProScreen für das Jahr 2033 vorgesehen. Auch Erkenntnisse zu Überdiagnosen und weiteren Langzeitfolgen werden erst mit längerer Nachbeobachtung erwartet.

In der Gesamtschau der derzeit verfügbaren Ergebnisse ist daher derzeit eine belastbare Aussage zum Nutzen und Schaden eines PSA- / MRT-Screenings gegenüber keinem Screening nicht möglich.

#### **4.2.2 Ansatz 2: Qualitative Verknüpfung von Screeningstudien**

Ansatz 2 verfolgt das Ziel, die bisher unzureichende direkte Evidenz zum Vergleich eines PSA- / MRT-Screenings gegenüber keiner Früherkennung durch eine qualitative Verknüpfung zweier separater Evidenzkörper zu ergänzen: zum einen Ergebnisse aus Studien zum Vergleich eines PSA-Screenings gegenüber keiner Früherkennung (Ansatz 2a), zum anderen Ergebnisse aus Studien zum Vergleich eines PSA- / MRT-Screenings gegenüber einem alleinigen PSA-Screening (Ansatz 2b). Auf diesem Weg sollte indirekt abgeschätzt werden, ob die Erweiterung eines alleinigen PSA-Screenings um eine MRT die bekannten Nutzen- und Schadensaspekte des PSA-basierten Screenings relevant verändern kann. Eine qualitative Abschätzung des gesamten Screeningalgorithmus kann nur erfolgen, wenn zu beiden Ansätzen Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen.

Bei der Sichtung der verfügbaren Evidenz zeigte sich jedoch, dass die Voraussetzungen für eine Verknüpfung nur teilweise erfüllt sind (siehe hierzu ausführlich Abschnitt 4.2.2.3). Insbesondere fehlen zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening noch langfristige Daten zu patientenrelevanten Endpunkten. Zudem bestehen relevante Unterschiede zwischen den Studienpopulationen, Versorgungskontexten und diagnostischen Strategien der beiden Evidenzkörper.

Weil die Voraussetzungen, die benötigt werden, um Ansatz 2 zu verfolgen, nicht erfüllt sind, wurden die Ergebnisse zum Vergleich PSA-Screening vs. keine Früherkennung (Ansatz 2a) nicht erneut tabellarisch dargestellt und keine Metaanalysen abgebildet. Stattdessen beschränkte sich die Darstellung von Ansatz 2a darauf, die neuen Ergebnisse daraufhin zu prüfen, ob sie die Schlussfolgerungen des IQWiG-Berichts S19-01 [6] ändern. Die Darstellung von Ansatz 2b dient primär der Abschätzung, inwiefern die Hinzunahme einer MRT-Untersuchung zum PSA-Test als Triage vor einer möglichen Biopsie gegenüber einem reinen PSA-Screening Screeningsschäden verringern könnte.

#### **4.2.2.1 Ansatz 2a: Qualitative Abschätzung des interessierenden Vergleichs – Studien zum Vergleich eines PSA-basierten Screenings gegenüber keiner spezifischen Früherkennung**

##### **4.2.2.1.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien**

Zum Vergleich eines PSA-basierten Screenings gegenüber keiner spezifischen Früherkennung wurden bereits im IQWiG-Bericht S19-01 [6] 11 RCTs mit insgesamt rund 416 000 Personen eingeschlossen. Dies sind Quebec [13], Stockholm [14], PLCO [15] und 8 RCTs aus verschiedenen Ländern, die in die Studie European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) eingebettet sind [16]. Die Rekrutierung in den Studien begann in den 1980er-Jahren und endete spätestens 2005. Weitere detaillierte Beschreibungen der Studiencharakteristika und der Studienpopulation dieser Studien sind dem IQWiG-Bericht S19-01 zu entnehmen.

Zu den Studien PLCO, Quebec und Stockholm wurden keine neuen Ergebnisse identifiziert.

Für die ERSPC-Studien liegen zu den Ländern Finnland [17], Niederlande [18], Schweden [19] sowie länderübergreifend [20] neue Ergebnisse mit längeren Nachbeobachtungszeiten (bis zu 23 Jahre statt bisher im Bericht S19-01 bis zu 16 Jahre) vor. Außerdem wurden für ERSPC Frankreich erstmalig Ergebnisse veröffentlicht [21], für ERSPC Niederlande Ergebnisse zur Gesamtmortalität [22].

Zusätzlich zu den bereits im Bericht S19-01 bekannten Studien wurde im Rahmen der vorliegenden Bewertung die RCT PROBASE identifiziert [23]. In dieser Studie wird ein PSA-Screening ab 45 Jahren mit einem PSA-Screening ab 50 Jahren verglichen. Personen der Interventionsgruppe erhalten im Alter von 45 Jahren ein PSA-Screening (ggf. gefolgt von einer Biopsie), während Personen der Vergleichsgruppe erst im Alter von 50 Jahren gescreent werden. Ein Teil der Personen mit auffälligem PSA erhält eine MRT, die jedoch nicht für die Entscheidung einer Biopsieindikation herangezogen wird. Bei auffälligem PSA und auffälligem MRT werden sowohl eine systematische als auch gezielte Biopsie durchgeführt. Als primärer Endpunkt werden metastasierte Prostatakarzinome betrachtet. Die Studie läuft noch bis 2034. Es liegen bislang Ergebnisse für falsch-positive Screeningbefunde vor. Ergebnisse zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten sind derzeit noch nicht verfügbar.

Der Vergleich unterschiedlicher Screeningzeitpunkte entspricht nicht der im Rahmen dieser Nutzenbewertung primär adressierten Fragestellung. Allerdings umfasst PROBASE in den ersten 5 Studienjahren eine Zeitspanne, in der die Interventionsgruppe bereits ein PSA-Screening erhält, während die Vergleichsgruppe noch nicht gescreent wird. In dieser Zeitspanne besteht somit eine grundsätzliche Ähnlichkeit zur Fragestellung des Ansatz 2a zum Vergleich eines PSA-Screenings gegenüber keinem Screening.

Da die Personen in der Interventionsgruppe bei Studieneinschluss 45 Jahre alt waren, wurde die Ähnlichkeit der Studienpopulation auf die unmittelbar angrenzende Zielpopulation im Alter von 50 bis 54 Jahren geprüft. Insbesondere wegen der deutlich altersabhängigen Inzidenz des Prostatakarzinoms (unter 25 vs. über 50 pro 100 000 Personen bei den hier relevanten Altersgruppen [24]) kann eine ausreichende Ähnlichkeit der Populationen nicht mit ausreichender Sicherheit angenommen werden. Die Ergebnisse werden daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

#### **4.2.2.1.2 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte**

Im Bericht S19-01 lagen relevante und verwertbare Ergebnisse zu den folgenden Endpunkten vor: Gesamtmortalität, prostatakarzinomspezifische Mortalität, Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome, Überdiagnosen und falsch-positive Screeningbefunde.

Mit der jetzigen Aktualisierung liegen zu den ERSPC-Studien aktualisierte Ergebnisse für eben diese Endpunkte vor.

Ergebnisse aus ERSPC Frankreich werden nicht herangezogen – und sind auch in der ERSPC-Auswertung über die Studien in den verschiedenen Ländern hinweg nicht enthalten. Grund ist, dass die PSA-Testrate sowohl in der Screeninggruppe als auch in der Vergleichsgruppe bei rund 30 % liegt. Damit kann der Vergleich nicht angemessen bewertet werden.

#### **4.2.2.1.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

Das Verzerrungspotenzial der bereits im Bericht S19-01 berücksichtigten Studien ist dort dargestellt. Eine kursorische Prüfung der Einstufung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials dieser Studien anhand der neu identifizierten Dokumente ergab keinen Änderungsbedarf. Das Verzerrungspotenzial aller 11 Studien wird damit weiterhin als hoch eingestuft.

#### **4.2.2.1.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten**

Es wurde geprüft, ob insbesondere die neu publizierten Daten zu ERSPC-Studien mit einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 23 Jahren die Aussagen zum Nutzen-Schaden-Verhältnis zum Vergleich PSA-Screening gegenüber keinem Screening aus dem IQWiG-Bericht S19-01 ändern.

Zu **Gesamtmortalität** liegt inzwischen eine gemeinsame Auswertung für 7 von 8 der ERSPC-Studien verschiedener Länder mit einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 23 Jahren vor. Aus ERSPC Niederlande (Nachbeobachtungszeit von 21 Jahre) liegt zusätzlich eine separate Auswertung vor. Die Ergebnisse zeigen weiterhin keinen statistisch signifikanten Unterschied für den Endpunkt Gesamtmortalität.

Für den Endpunkt **prostatakarzinomspezifische Mortalität** wurden maßgeblich neue Ergebnisse mit einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 23 Jahren für 7 der 8 ERSPC-Studien identifiziert (Belgien, Finnland, Italien, Niederlande, Schweden, Schweiz, Spanien). Analog zu dem Bericht S19-01 wurden die Ergebnisse getrennt bezüglich des Effektmodifikators PSA-Cut-off-Wert ausgewertet: In der Subgruppe der 4 Studien (ERSPC Niederlande, ERSPC Schweden, ERSPC Schweiz, ERSPC Spanien) mit einem PSA-Cut-off-Wert unterhalb von 4 ng/ml blieb mit der längeren Nachbeobachtungszeit ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des PSA-Screenings bestehen. In der Subgruppe der 4 Studien (ERSPC Finnland, ERSPC Italien, PLCO, Stockholm) mit einem PSA-Cut-off-Wert höher als 4 ng/ml zeigte sich weiterhin kein statistisch signifikanter Unterschied.

Im Bericht S19-01 wird beschrieben, dass 2 der 4 Studien (PLCO und ERSPC Finnland) hohe Kontaminationsraten in der Kontrollgruppe aufweisen. Dazu fanden sich keine neuen Informationen. Somit ist weiterhin denkbar, dass ein möglicher Effekt des PSA-Screenings mit PSA-Cut-off-Wert 4 ng/ml und höher durch eine hohe Kontamination verschleiert wird.

Für den Endpunkt **metastasiertes Prostatakarzinom** lagen nun Ergebnisse mit einer Nachbeobachtungszeit von 21 Jahren für ERSPC Niederlande vor. Es zeigt sich weiterhin ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des PSA-Screenings.

Zu **Überdiagnosen** lagen neue Ergebnisse für die Studien ERSPC Niederlande mit einer Nachbeobachtungszeit von 21 Jahren und ERSPC Schweden mit einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 24 Jahren vor. In diesen zeigten sich ähnliche Überdiagnoserisiken wie in dem Bericht S19-01 beschrieben.

Zu den bereits bekannten Studien ergibt sich für den Endpunkt **falsch-positive Screeningbefunde** auch aus den neuen Ergebnissen (Ergebnisse nach 10 statt 6 Screeningrunden für ERSPC Schweden) keine Änderung der im Bericht S19-01 beschriebenen Aussagen.

In der Gesamtschau zeigen die Ergebnisse des Ansatz 2a somit analog zum IQWiG-Bericht S19-01 eine Reduktion der prostatakarzinomspezifischen Mortalität wie auch der Häufigkeit metastasierter Prostatakarzinome durch das PSA-Screening, gleichzeitig aber auch relevante Schäden durch Überdiagnosen, falsch-positive Befunde sowie biopsiebedingte Komplikationen.

#### **4.2.2.2 Ansatz 2b: Qualitative Abschätzung des interessierenden Vergleichs – Vergleich eines Screeningalgorithmus aus PSA-Test und MRT-Diagnostik gegenüber einem alleinigen PSA-Screening**

##### **4.2.2.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien**

Wie bereits im vorangehenden Abschnitt 4.2.2 angeführt, ist aufgrund fehlender Langzeitdaten und großer Unterschiede zwischen den Evidenzkörpern zu Ansätzen 2a und 2b eine indirekte Abschätzung des Nutzens und Schadens eines PSA- / MRT-basierten Screenings gegenüber keiner Früherkennung nicht valide möglich. Die folgende Darstellung der Ergebnisse zu dem Vergleich zwischen einem PSA- / MRT-Screening und einem alleinigen PSA-Screening erfolgt daher zur Abschätzung, inwiefern die Hinzunahme einer MRT-Untersuchung zum PSA-Test als Triage vor einer möglichen Biopsie gegenüber einem reinen PSA-Screening Screeningschäden verringern könnte.

Für den Vergleich eines PSA- / MRT-Screenings mit einem alleinigen PSA-Screening wurden 4 Studien identifiziert: Göteborg-2, PRECISE, PRECISION und STHLM3-MRI.

Das Studiendesign sowie die grundlegenden Charakteristika der Studie **Göteborg-2** sind in Abschnitt 4.2.1.1 beschrieben. Für den vorliegenden Ansatz 2b ist innerhalb der Screeninggruppe von Göteborg-2 der Vergleich des Screeningarms 2 (Screeningstrategie mit PSA-Schwellenwert  $\geq 3$  ng/ml, zusätzlicher MRT-Diagnostik und ggf. gezielter Biopsie bei PI-RADS-Score  $\geq 3$ ) und Screeningarm 1 (Screeningstrategie mit PSA-Wert und nachfolgender systematischer TRUS-Biopsie) relevant. Für diesen Vergleich liegen bislang Ergebnisse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 4 Jahren vor. Die Publikation von Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere zur prostatakarzinomspezifischen Mortalität, wird 2028 erwartet.

Bei der Studie **PRECISION** [25] sowie der an diese angelehnten Studie **PRECISE** [26] handelt es sich um randomisierte Studien mit jeweils etwa 500 Teilnehmern, bei denen bereits ein erhöhtes Risiko für Prostatakrebs bestand. Somit handelt es sich bei diesen Studien um Studien im Anreicherungsdesign. Die Studien liefen zwischen 2016 und 2017 (PRECISION) bzw. zwischen 2017 und 2019 (PRECISE). In PRECISION wurde das erhöhte Risiko für ein Prostatakarzinom über einen erhöhten PSA-Wert und / oder eine auffällige digitale rektale Untersuchung definiert, während in PRECISE ein Risikorechner (Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator Version 2) verwendet wurde. Auch wenn ein erhöhter PSA-Wert kein zwingendes Einschlusskriterium in PRECISE war, lag bei mehr als 80 % der Teilnehmer ein PSA  $\geq 3$  ng/ml vor. In beiden Studien wurden die Teilnehmer auf eine MRT-basierte Diagnostik mit ggf. gezielter Biopsie bei PI-RADS  $\geq 3$  oder auf eine systematische TRUS-Biopsie randomisiert. In PRECISE erfolgte bei unauffälligem Befund eine erneute MRT-Untersuchung nach 2 Jahren. Das mittlere Alter der Teilnehmer lag in beiden Studien bei etwa 65 Jahren. Der primäre

Endpunkt beider Studien war die Diagnose klinisch signifikanter Prostatakarzinome (ISUP-Grad  $\geq 2$ ) nach 6 Wochen.

Die Studie **STHLM3-MRI** [27] ist eine populationsbasierte Screeningstudie, die zwischen 2018 und 2020 in der Region Stockholm durchgeführt wurde. Eingeschlossen waren etwa 13 000 Männer im Alter von 50 bis 74 Jahren. Nach einem initialen Screening mittels PSA-Test und Stockholm3-Test wurden die Teilnehmer mit einem erhöhten Prostatakarzinomrisiko randomisiert. Ein solch erhöhtes Risiko ergab sich bei einem PSA-Wert  $\geq 3$  ng/ml oder bei einem PSA-Wert  $\geq 1,5$  ng/ml in Kombination mit einem erhöhten Risiko gemäß Stockholm3-Test ( $> 11$  % Risiko für ein Prostatakarzinom  $\geq$  Gleason 7). Dieser Risikotest basiert auf klinischen Variablen, Biomarkern und genetischen Markern. Die Teilnehmer wurden im Verhältnis 2:3 auf zwei Studienarme randomisiert: eine MRT-basierte Strategie mit anschließender gezielter und systematischer Biopsie bei auffälligem Befund versus eine alleinige systematische TRUS-Biopsie. Primärer Studienendpunkt war die Diagnose klinisch signifikanter Prostatakarzinome (ISUP-Grad  $\geq 2$ ). Für die vorliegende Bewertung wurden ausschließlich Daten der Subgruppe mit PSA  $\geq 3$  ng/ml berücksichtigt [28]. Die Nachbeobachtungszeit für unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit der Biopsie beträgt maximal 30 Tage nach Biopsie.

#### 4.2.2.2 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Die folgende Tabelle 4 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den zu Ansatz 2b eingeschlossenen Studien. Ergebnisse zu Mortalitätsendpunkten wurden in keiner der Studien berichtet: In Göteborg-2 ist geplant, die prostatakrebspezifische Mortalität zu einem späteren Zeitpunkt zu erheben, in den übrigen Studien war eine entsprechende Erhebung hingegen nicht geplant. In der Studie Göteborg-2 fehlen bislang Ergebnisse zum geplanten Endpunkt MRT-bedingte (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse. Für den Endpunkt Überdiagnosen waren die Daten aller 4 Studien für die Nutzenbewertung wegen der kurzen Beobachtungszeit nicht verwertbar.

In den Studien PRECISE und PRECISION werden Ergebnisse zur EQ-5D-VAS berichtet, die dem Endpunkt Gesundheitszustand zugeordnet wurden. Dem Studienprotokoll der Studie Göteborg-2 zufolge ist die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im weiteren Studienverlauf vorgesehen, in den übrigen Studien war eine entsprechende Erhebung hingegen nicht geplant.

Tabelle 4: Ansatz 2b) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening – Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkte							LQ
	Mortalität		Morbidität				Screening-schäden	
	Gesamtmortalität	PCa-spezifische Mortalität	Diagnosen metastasierter PCa	Gesundheitszustand	(Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse	Überdiagnosen		
Göteborg-2	–	+	–	–	● <sup>a</sup>	+	●	+
PRECISE	–	–	–	● <sup>b</sup>	●	–	●	–
PRECISION	–	–	–	● <sup>b</sup>	●	–	●	–
STHLM3-MRI	–	–	–	–	●	–	●	–

●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar.  
 ○: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar.  
 x: Daten wurden trotz geplanter Erhebung nicht berichtet.  
 +: Daten wurden nicht berichtet, da sie für einen späteren Zeitpunkt geplant sind.  
 –: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / Der Endpunkt wurde nicht erhoben.  
 a. Nicht berichtet werden Ergebnisse zu MRT-bedingten (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen.  
 b. anhand der VAS des EQ-5D  
 EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; LQ: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; PCa: Prostatakarzinom; VAS: visuelle Analogskala

#### 4.2.2.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für die Studie Göteborg-2 endpunktübergreifend und dadurch auch endpunktspezifisch als hoch eingestuft, da eine ergebnisabhängige Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden kann. So fehlen bislang die geplanten Ergebnisse zu MRT-bedingten (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen, obwohl diese bereits vorliegen müssten.

Für die Studien PRECISE, PRECISION und STHLM3-MRI wurde das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Endpunktspezifisch ergibt sich folgendes Bild: Für den Endpunkt Gesundheitszustand wurde das Verzerrungspotenzial in PRECISE und PRECISION als hoch eingeschätzt – u. a. bedingt durch die subjektive Erfassung des Endpunkts bei unverblindeten Personen. Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurde das Verzerrungspotenzial in STHLM3-MRI als niedrig eingeschätzt, in PRECISE und PRECISION hingegen wegen unklarer Angaben zur Erfassung des Endpunkts durch die endpunkterhebenden Personen als hoch. Für den Endpunkt falsch-positive Screeningbefunde

wurde das Verzerrungspotenzial in PRECISION und STHLM3-MRI als niedrig, in PRECISE wegen inadäquater Umsetzung des ITT-Prinzips als hoch bewertet.

#### **4.2.2.2.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten**

##### **4.2.2.2.4.1 Ergebnisse zur Mortalität**

In den eingeschlossenen Studien wurden weder zur Gesamtmortalität noch zur prostatakarzinomspezifischen Mortalität Ergebnisse berichtet.

##### **4.2.2.2.4.2 Ergebnisse zum Endpunkt Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome**

Für den Endpunkt Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome wurden in keiner der eingeschlossenen Studien Ergebnisse berichtet.

##### **4.2.2.2.4.3 Ergebnisse zum Gesundheitszustand**

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zum Zeitpunkt 6 Wochen zeigte sich in der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien PRECISE und PRECISION kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen PSA- / MRT-Screening und alleinigem PSA-Screening (Mittelwertdifferenz = 0,14; 95 %-KI [-1,21; 1,48];  $p = 0,839$ ).

##### **4.2.2.2.4.4 Ergebnisse zu (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen**

Die Studie Göteborg-2 zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Anzahl von Hospitalisierungen aufgrund von Komplikationen 30 Tage nach Biopsie zwischen PSA- / MRT-Screening und alleinigem PSA-Screening bei insgesamt sehr niedrigen Ereignisraten (Odds Ratio [OR] = 1,55; 95 %-KI [0,26; 9,32];  $p = 0,755$ ). Es erfolgte insgesamt bei 2 Personen im Interventionsarm und 3 Personen im Kontrollarm eine Hospitalisation (siehe auch Abschnitt 4.2.1.4.3): Bei allen 3 Personen im Kontrollarm sowie 1 Person im Interventionsarm erfolgte diese aufgrund einer Harnwegsinfektion, bei 1 Person im Interventionsarm aufgrund einer positiven Urinkultur und Bluthochdruck.

Die Studie PRECISE zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten des PSA- / MRT-Screenings hinsichtlich der Anzahl von Personen, welche in der Selbstauskunft 30 Tage nach Biopsie über mindestens 1 UE berichten: Im Interventionsarm des PSA- / MRT-Screenings berichten 89 Personen, im Kontrollarm des PSA-Screenings 145 Personen über mindestens 1 UE (OR = 0,36; 95 %-KI [0,25; 0,53];  $p < 0,001$ ). Die erhöhte Rate in der PSA-Gruppe beruht insbesondere auf den UEs Blutungen und Schmerzen. Für unerwünschte Ereignisse des Schweregrads  $\geq 3$  sowie Todesfälle zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (OR = 0,79; 95 %-KI [0,31; 2,04];  $p = 0,683$  bzw. OR = 5,02; 95 %-KI [0,24; 105,20];  $p = 0,212$ ).

In der Studie PRECISION wurden unerwünschte Ereignisse 30 Tage nach Biopsie lediglich als Ereigniszahlen und nicht als patientenbezogene Häufigkeiten berichtet, sodass keine vergleichenden Effektmaße berechnet wurden. Insgesamt traten im Interventionsarm 4 schwerwiegende bzw. 2 nicht-schwerwiegende Ereignisse auf, im Kontrollarm 5 bzw. 3 entsprechende Ereignisse. Hierzu gehören u. a. Sepsis, Blut im Urin, Prostatitis, Müdigkeit, Erkältungssymptome, Myokardinfarkt und Lungenembolie, den Studienangaben ist aber nicht eindeutig zu entnehmen, welche dieser Ereignisse als schwerwiegend und welche als nicht schwerwiegend eingestuft wurden. Kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich in PRECISION hinsichtlich der Todesfälle: 1 Person im Interventionsarm verstarb infolge einer Lungenmetastasierung eines bekannten Plattenepithelkarzinoms gegenüber 0 Personen im Kontrollarm.

Auch in der Studie STHLM3-MRI zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen hinsichtlich Hospitalisationen und Infektionen (OR = 0,49; 95 %-KI [0,24; 1,01]; p = 0,052 bzw. OR = 0,55; 95 %-KI [0,30; 1,02]; p = 0,055). Es traten keine Todesfälle auf.

#### **4.2.2.2.4.5 Ergebnisse zu Überdiagnosen**

Für den Endpunkt Überdiagnosen waren die Daten für die Nutzenbewertung wegen der zu kurzen Nachbeobachtungszeit nicht verwertbar.

#### **4.2.2.2.4.6 Ergebnisse zu Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden**

Unter einem falsch-positiven Screeningbefund ist ein auffälliger Screeningbefund zu verstehen (konkret ein erhöhter PSA-Wert und eine auffällige MRT-Untersuchung bzw. ein erhöhter PSA-Wert alleine), bei dem in der nachfolgenden Biopsie keine Prostatakarzinomzellen gefunden wurden.

In der metaanalytischen Zusammenfassung zeigte sich eine geringere Rate falsch-positiver Befunde beim PSA- / MRT-Screening im Vergleich zum alleinigen PSA-Screening, sowohl in Bezug auf die Studienteilnehmer (OR = 0,26; 95 %-KI [0,19; 0,37]) wie auch in Bezug auf Personen mit Biopsie (OR = 0,42; 95 %-KI [0,32; 0,56]).

#### **4.2.2.2.4.7 Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in den eingeschlossenen Studien keine Ergebnisse berichtet.

### **4.2.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zu Ansatz 2**

#### **Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten**

Zu Ansatz 2 wurden 2 abgeschlossene Studien (**SMART** [29]; **STHLM3-F/U** [30,31]), 1 geplante Studie (**ChiCTR2500102254** [32]) und 1 laufende Studie (**INSIGHT-PCa** [vormals OPTIMUM-

PCa] [33,34]) über die Informationsbeschaffung identifiziert. 2 der 4 Studien (INSIGHT-PCa, SMART) sind im Anreicherungsdesign angelegt und schließen zwischen ca. 60 und 1400 Personen mit erhöhtem PSA-Wert ein. Die restlichen 2 Studien (ChiCTR2500102254 und STHLM3-F/U) sind populationsbasierte Screeningstudien und schließen zwischen 20 000 und 140 000 Personen ein. Die Studie STHLM3-F/U stammt aus Schweden, die weiteren Studien aus China bzw. Südkorea, bei denen eine möglicherweise eingeschränkte Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den europäischen Versorgungskontext aufgrund von Unterschieden hinsichtlich der Bevölkerungszusammensetzung, der Epidemiologie des Prostatakarzinoms sowie der Versorgungsstrukturen zu berücksichtigen ist.

Bei der Studie ChiCTR2500102254 handelt es sich laut Registereintrag um eine RCT zum Vergleich eines PSA-Screening gegenüber keiner Früherkennung. Primäre Endpunkte der Studie sind die prostatakarzinomspezifische Mortalität nach 10 Jahren und die Detektion klinisch insignifikanter Prostatakarzinome, weitere Endpunkte sind Gesamtmortalität und Überdiagnosen. Die Studie STHLM3-F/U ist ein Langzeit-Follow-up der Studie STHLM3 zum Vergleich eines PSA-Screenings gegenüber keiner Früherkennung. Die Auswertung des primären Endpunkts prostatakarzinomspezifische Mortalität war für 2023 vorgesehen.

Die weiteren Studien SMART und INSIGHT-PCa fokussieren laut Registereinträgen primär auf die Detektion signifikanter bzw. insignifikanter Prostatakarzinome, Biopsien oder z.T. Komplikationen. Mortalität wird in keiner Studie als Endpunkt genannt. Dass längere Nachbeobachtungszeiträume zur Bewertung von Langzeitfolgen geplant sind, ist den Registereinträgen nicht zu entnehmen.

In der Gesamtschau ist es unwahrscheinlich, dass die bislang unpublizierten Daten die Schlussfolgerung zu Ansatz 2 wesentlich verändern werden. Zwar können zusätzliche Ergebnisse zu Ansatz 2a die Evidenzbasis für den Vergleich eines PSA-Screenings gegenüber keinem Screening erweitern: So weisen die geplanten Fallzahlen der Studien ChiCTR2500102254 und STHLM3-F/U eine Größenordnung auf, die mit den bereits eingeschlossenen Studien vergleichbar ist. Die verfügbaren Daten können daher nicht als hinreichend vollständig angesehen werden, sodass ein Publication Bias an dieser Stelle nicht ausgeschlossen werden kann.

Für eine indirekte Abschätzung des Nutzens und Schadens eines PSA- / MRT-Screenings gegenüber keiner Früherkennung ist jedoch Evidenz sowohl zu Ansatz 2a als auch zu Ansatz 2b erforderlich. Für Ansatz 2b (Vergleich eines PSA- / MRT-Screenings gegenüber einem alleinigen PSA-Screening) liegt bislang keine Evidenz auf Basis von Langzeitdaten vor. Auch unter den hier identifizierten Studien ohne berichtete Ergebnisse findet sich keine Studie, die erkennbar geeignet wäre, diese Evidenzlücke zu schließen. Die einzige für diesen Vergleich relevante Studie, aus der perspektivisch Langzeitdaten zu erwarten sind, ist die bereits eingeschlossene Studie Göteborg-2.

## **Zusammenfassung zu Ansatz 2**

Zur Bewertung eines PSA- / MRT-Screenings wurde eine qualitative Verknüpfung der Vergleiche PSA-Screening versus keine Früherkennung (Ansatz 2a) und PSA- / MRT-Screening versus PSA-Screening (Ansatz 2b) angestrebt.

Für den Vergleich eines PSA-basierten Screenings gegenüber keiner Früherkennung liegen langfristige Daten vor, insbesondere aus den ERSPC-Studien. Diese zeigen – unverändert zum IQWiG-Bericht S19-01 – eine Reduktion der prostatakarzinomspezifischen Mortalität, gleichzeitig jedoch relevante Schäden durch Überdiagnosen, falsch-positive Befunde sowie biopsiebedingte Komplikationen. Neue Ergebnisse mit längerer Nachbeobachtung bestätigen die bereits im IQWiG-Bericht S19-01 vorgenommene Nutzen-Schaden-Abwägung: Insgesamt schadet das PSA-basierte Screening durch Überdiagnosen deutlich mehr als es nutzt.

Für den Vergleich eines PSA- / MRT-Screenings mit einem alleinigen PSA-Screening liegen derzeit nur eingeschränkt aussagekräftige Daten vor. Die verfügbaren Studien berichten bislang ausschließlich kurzfristige Ergebnisse. Konsistent zeigen sich geringere Raten falsch-positiver Befunde und teilweise weniger unerwünschte Ereignisse unter PSA- / MRT-Screening. Langzeitdaten zu patientenrelevanten Endpunkten wie Mortalität oder Überdiagnosen fehlen jedoch bislang, sodass bereits an dieser Stelle eine qualitative Verknüpfung der Evidenzkörper zur Bewertung des MRT- / PSA-Screenings derzeit nicht möglich ist.

Unabhängig von fehlenden Langzeitdaten erscheinen weitere Voraussetzungen für eine solche qualitative Verknüpfung der Evidenzkörper, wie vergleichbare Studienpopulationen, Screeningalgorithmen und Versorgungskontexte, nur eingeschränkt erfüllt.

So ist unklar, inwieweit Personen mit erhöhtem PSA-Wert aus populationsbasierten Screeningstudien mit Personen aus selektierten Hochrisikopopulationen in Studien mit Anreicherungsdesign vergleichbar sind. Beispielsweise war in der Studie PRECISE der Anteil von Personen mit positiver Familienanamnese mit 30 % deutlich höher als in dem schwedischen ERSPC-Studienort oder der PLCO-Studie, in denen dieser Anteil jeweils bei etwa 7 % lag.

Darüber hinaus stammen die Studien zum Vergleich eines PSA-Screenings gegenüber keiner Früherkennung überwiegend aus den 1990er- und frühen 2000er-Jahren, während die Studien zum PSA- / MRT-Screening deutlich jünger sind (ab 2015) und in einem veränderten diagnostischen und therapeutischen Umfeld durchgeführt wurden. So haben sich in diesem Zeitraum u. a. diagnostische Verfahren wie Biopsietechniken (höhere Anzahl an Stanzungen) wie auch therapeutische Strategien (breitere Anwendung der aktiven Überwachung) weiterentwickelt. Es ist davon auszugehen, dass diese Veränderungen sowohl die Detektionsraten (siehe im Folgenden unter 1), wie auch Behandlungspfade (siehe im

Folgenden unter 2) – und die damit beobachtbaren Konsequenzen für patientenrelevante Endpunkte - beeinflussen.

- 1) So wurde in der ERSPC überwiegend die systematische Prostatabiopsie nach dem damals üblichen Sextant-Schema mit 6 Stanzen durchgeführt, während in Göteborg-2 eine erweiterte systematische Biopsie mit 12 Stanzen eingesetzt wurde. Eine systematische Übersichtsarbeit mit 87 Studien und ca. 20 000 Patienten zeigt, dass mit steigender Anzahl entnommener Stanzen die Karzinomdetektionsrate steigt. Insbesondere 12-Stanzen-Schemata detektierten im Vergleich zum Sextant-Schema mit 6 Stanzen 31 % mehr Karzinome [35].
- 2) Darüber hinaus unterscheiden sich die Anteile kurativer Therapie, aktiver Überwachung und hormoneller Behandlung zwischen den Studien: Für die maßgeblichen Standorte der ERSPC-Studie Niederlande und Schweden (wegen ihres Gewichts in der Metaanalyse zur prostatakarzinomspezifischen Mortalität in [6]) wird berichtet, dass jeweils etwa ein Drittel der Patienten mit Prostatakarzinomen eine radikale Prostatektomie, Bestrahlung oder beobachtende Therapie erhielten und 11 % eine Hormontherapie [36]. In der Studie Göteborg-2 erhielten 41 % der Teilnehmer mit Prostatakrebs eine aktive Überwachung, 46 % eine radikale Prostatektomie, 10 % eine Bestrahlung und nur 1 % der Patienten eine Hormontherapie [37]. Auch dies spricht dagegen, dass die PSA-Screeningarme dieser Studien ein geeigneter Brückenkompator sind, um den Effekt eines PSA- / MRT-Screenings im Vergleich zu keinem Screening zu bewerten. Ferner haben sich die therapeutischen Möglichkeiten des Prostatakarzinoms über die Zeit weiterentwickelt. So werden in der Strahlentherapie heute unter anderem intensitätsmodulierende und bildgeführte Verfahren eingesetzt, die eine höhere Zielgenauigkeit und optimalere Dosierungen erlauben [38]. Darüber hinaus stehen inzwischen zusätzliche medikamentöse Therapieoptionen für fortgeschrittene Erkrankungsstadien zur Verfügung.

In der Gesamtschau ist daher eine indirekte Abschätzung des Nutzens und Schadens eines PSA- / MRT-Screenings gegenüber keiner Früherkennung anhand dieser Studien nicht sinnvoll. Darüber hinaus ist zu erwarten, dass mit Vorliegen der Langzeitergebnisse der Studie Göteborg-2, die beide Vergleiche innerhalb eines Studiendesigns adressiert, eine solche indirekte Verknüpfung ohnehin an Relevanz verlieren wird.

### **4.3 Ansatz 3: Empirische Prüfung der Annahmen des PSA- / MRT-Screenings**

#### **4.3.1 Annahme 1: Studien zum Vergleich kurative Behandlung vs. beobachtende Strategie bei niedrigem Progressionsrisiko**

##### **4.3.1.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien**

Zur Prüfung der Annahme, dass Personen mit einem niedrigen Progressionsrisiko unter aktiver Überwachung oder Abwarten (insignifikanter Prostatakrebs) kein höheres Mortalitätsrisiko aufweisen als Personen, die unmittelbar kurativ behandelt werden, wurden 3 Studien identifiziert. Der Studienpool umfasst die multizentrischen Studien **SPCG-4**, **PIVOT** und  **ProtecT**, in denen insgesamt 3069 Patienten mit lokal begrenztem Prostatakrebs randomisiert wurden [39-41]. Die Studienteilnehmer wurden zwischen 1989 bis 1999 (SPCG-4), 1994 bis 2002 (PIVOT) und 1990 bis 2009 rekrutiert (ProtecT). Die in Deutschland durchgeführte PREFERE-Studie wurde nicht herangezogen, da sie wegen schwacher Rekrutierung nach einem medianen Follow-up von 20 Monaten abgebrochen wurde und bis dahin keine Prostatakrebstodesfälle aufgetreten sind.

In der Studie SPCG-4 wurden etwa zwei Drittel der Männer über eine Abklärung von Symptomen identifiziert und nur 5 % über ein PSA-Screening. Die PIVOT-Studie wurde in der Übergangszeit von der Prä-PSA-Ära zur PSA-Ära durchgeführt und umfasst eine Mischpopulation aus symptomatisch und asymptomatisch identifizierten Patienten. Sowohl SPCG-4 als auch PIVOT haben Männer mit einem PSA-Wert von bis zu 50 ng/ml eingeschlossen. In ProtecT wurden alle Männer über ein PSA-Screening identifiziert. Männer mit einem PSA-Wert von 3 bis 19,9 ng/ml und einem lokal begrenztem Prostatakarzinom wurden zur Teilnahme an der Studie eingeladen. Dementsprechend war der Anteil der Männer mit einem niedrigen Progressionsrisiko in ProtecT am größten. Das mittlere Alter der Patienten in den 3 Studien lag zwischen 61 und 67 Jahren. In allen Studien war eine Restlebenserwartung von mindestens 10 Jahren Einschlusskriterium.

SPCG-4 und PIVOT verglichen eine radikale Prostatektomie mit Abwarten (Watchful Waiting), während die Patienten in ProtecT zu radikaler Prostatektomie, externer Strahlentherapie oder aktiver Überwachung randomisiert wurden.

Von den randomisierten Personen hatten 1573 (51,3 %) ein niedriges Progressionsrisiko und waren damit für die vorliegende Betrachtung relevant. Dabei ist zu beachten, dass das Progressionsrisiko in den Studien unterschiedlich operationalisiert wurde. Für PIVOT und ProtecT lagen Auswertungen zur Subgruppe der Patienten mit einem niedrigen Progressionsrisiko nach D'Amico vor (Gleason  $\leq$  6, PSA  $<$  10 ng/ml und Stadium  $\leq$  T2a), während das Tumorstadium in SPCG-4 nicht Teil der Operationalisierung war. Weil diese Operationalisierungen klinisch heterogene Gruppen beschreiben, wurden sie getrennt

ausgewertet. Ein niedriges Progressionsrisiko nach D’Amico entspricht dem Kriterium, das in der aktuellen S3-Leitlinie für die Empfehlung zur aktiven Überwachung herangezogen wird.

Die maximale Nachbeobachtung der Studien bezogen auf Ergebnisse zur berichtsrelevanten Subgruppe der Patienten mit lokal begrenztem Prostatakrebs und niedrigem Progressionsrisiko lag zwischen 20 und 23 Jahren.

#### 4.3.1.2 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Aus allen 3 Studien wurden Daten zu den beiden Endpunkten Gesamtsterblichkeit und prostatakarzinomspezifische Sterblichkeit extrahiert. Dabei wurden nur Daten aus Subgruppenanalysen für die berichtsrelevante Population der Patienten mit lokal begrenztem Prostatakrebs und niedrigem Progressionsrisiko berücksichtigt. Tabelle 5 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien.

Zur Gesamtmortalität lagen aus 2 Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor (SPCG-4 und PIVOT). Zur prostatakarzinomspezifischen Mortalität lagen aus allen 3 Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor.

Tabelle 5: Ansatz 3 [A1]) Studien zum Vergleich kurative Behandlung vs. beobachtende Strategie bei niedrigem Progressionsrisiko – Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkte <sup>a</sup>	
	Mortalität	
	Gesamtmortalität / Gesamtüberleben	Prostatakarzinomspezifische Mortalität
PIVOT	●	●
ProtecT	○ <sup>b</sup>	●
SPCG-4	●	●

●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar.  
 ○: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar.  
 a. Ausgewertet wurden nur die Endpunkte Gesamtsterblichkeit und prostatakarzinomspezifische Mortalität.  
 b. Zur Gesamtsterblichkeit lagen keine Auswertungen für die Gruppe der Patienten mit niedrigem Progressionsrisiko vor.

#### 4.3.1.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial wurde endpunktübergreifend für alle 3 Studien als hoch eingestuft. Dies lag an einem erheblichen Anteil an Personen, die keine Behandlung entsprechend ihrer Randomisierung erhielten. Beispielsweise lag der Anteil der Personen, die zu einer radikalen Prostataktomie randomisiert, aber nicht operiert wurden, in den verschiedenen Studien zwischen 10 und 23 %. Auch wenn dies die Realität der klinischen Situation teilweise abbildet, verwässert dies potenziell den Effekt bei der Prüfung der Annahme, dass Personen mit einem

niedrigen Progressionsrisiko kein höheres Mortalitätsrisiko aufweisen, wenn sie nicht direkt kurativ behandelt werden.

#### **4.3.1.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten**

##### **4.3.1.4.1 Ergebnisse zur Gesamtmortalität**

Bei der Gesamtmortalität zeigt sich in der Studie PIVOT für die Gruppe der Patienten mit einem niedrigen Progressionsrisiko nach D'Amico (Gleason  $\leq$  6, PSA  $<$  10 ng/ml und Stadium  $\leq$  T2a) kein statistisch signifikantes Ergebnis (Hazard Ratio (HR): 0,93 [95 %-KI: 0,69; 1,24]). Daher lässt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität für diese Patientengruppe kein Nachteil einer abwartenden Behandlungsstrategie (Watchful Waiting) gegenüber einer radikalen Prostatektomie erkennen.

Für die Gruppe der Patienten mit einem niedrigen Progressionsrisiko operationalisiert als Gleason  $\leq$  6 oder WHO Grad 1 und PSA  $<$  10 ng/ml ohne Berücksichtigung des Tumorstadiums zeigt sich in der Studie SPCG-4 eine statistisch signifikant niedrigere Gesamtmortalität unter radikaler Prostatektomie im Vergleich zu einer abwartenden Behandlungsstrategie (Watchful Waiting) mit einem HR von 0,57 (95 %-KI: 0,40; 0,81).

Weil die Operationalisierung nach D'Amico der Gruppe der Personen entspricht, für die gemäß aktueller Empfehlungen eine beobachtende Therapie empfohlen wird [4], werden diese Daten für die betrachtete Bewertung herangezogen.

##### **4.3.1.4.2 Ergebnisse zur prostatakarzinomspezifischen Mortalität**

Zur prostatakarzinomspezifischen Mortalität wurde für die Subgruppe der Patienten mit einem niedrigen Progressionsrisiko nach D'Amico (Gleason  $\leq$  6, PSA  $<$  10 ng/ml und Stadium  $\leq$  T2a) eine Metaanalyse durchgeführt. Diese basiert auf den Studien PIVOT und ProtecT, wobei die beiden kurativen Behandlungsarme aus der ProtecT-Studie (externe Strahlentherapie und radikale Prostatektomie) kombiniert wurden. Die Metaanalyse zeigt keinen statistisch signifikanten Effekt auf die prostatakarzinomspezifische Mortalität bei niedrigem Progressionsrisiko nach D'Amico (HR: 0,62 [95 %-KI: 0,31; 1,26]).

Für die Gruppe der Patienten mit einem niedrigen Progressionsrisiko operationalisiert als Gleason  $\leq$  6 oder WHO Grad 1 und PSA  $<$  10 ng/ml ohne Berücksichtigung des Tumorstadiums liefert die Studie SPCG-4 ebenfalls kein statistisch signifikantes Ergebnis (HR: 0,54 [95 %-KI: 0,26; 1,13]).

Für den Endpunkt prostatakarzinomspezifische Mortalität lässt sich daher für keine der beiden Patientengruppe ein Nachteil einer abwartenden Behandlungsstrategie (aktives Beobachten oder Watchful Waiting) erkennen.

#### **4.3.1.5 Zusammenfassung der Ergebnisse zu Annahme 1**

Es lagen begrenzte Daten vor, um die Annahme zu prüfen, dass Personen mit niedrigem Progressionsrisiko unter Abwarten oder aktiver Überwachung kein höheres Mortalitätsrisiko aufweisen als Personen, die unmittelbar kurativ behandelt werden. Maßgeblich sind hierbei die Ergebnisse der Studien PIVOT und ProtecT, da hier das Progressionsrisiko nach D'Amico operationalisiert wurde. Diese Subgruppe entspricht damit der Personengruppe, die nach der aktuellen S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom für eine aktive Überwachung infrage kommt und bei der keine unmittelbare kurative Behandlung notwendig ist.

Im Ergebnis lässt sich für diese Personengruppe kein Nachteil einer abwartenden Behandlungsstrategie erkennen. Sie können ihn aufgrund sehr breiter Konfidenzintervalle allerdings auch nicht mit hinreichender Sicherheit ausschließen. Die Ergebnisse bestätigen jedoch, dass das Mortalitätsrisiko bei Niedrig-Risiko-Tumoren auch ohne unmittelbare kurative Therapie gering ist. So lag die prostatakrebspezifische Mortalität bei den über ein PSA-Screening identifizierten Personen in der ProtecT-Studie nach 15 Jahren unter aktiver Überwachung bei 2,7 %. Unter kurativer Therapie konnte diese Rate nur um 1 bis 1,5 Prozentpunkte gesenkt werden. Auf eine kurative, aber nebenwirkungsbehaftete Therapie zu verzichten und stattdessen eine aktive Überwachung zu wählen, ist daher bei klinisch insignifikantem Prostatakrebs je nach individueller Entscheidung eine sinnvolle oder sogar empfehlenswerte Option.

#### **4.3.2 Annahme 2: Verbesserung der diagnostischen Differenzierung zwischen klinisch signifikanten und klinisch insignifikanten Prostatakarzinomen durch den Einsatz der MRT im Screeningalgorithmus**

Zur Prüfung von Annahme 2 wurde untersucht, ob der zusätzliche Einsatz der MRT im Screeningalgorithmus die diagnostische Unterscheidung zwischen klinisch signifikanten und insignifikanten Prostatakarzinomen verbessert. Dadurch soll – im Sinne von Annahme 1 – eine bessere Differenzierung zwischen Personen ermöglicht werden, die von einer Tumordiagnose und -therapie profitieren, und solchen, bei denen dies nicht der Fall ist.

##### **4.3.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien**

Zur Prüfung der Annahme 2, wonach die MRT eine verbesserte diagnostische Differenzierung zwischen klinisch signifikanten und insignifikanten Prostatakarzinomen ermöglicht, waren dieselben Studien relevant wie für Ansatz 2b zum Vergleich eines PSA- / MRT-Screenings gegenüber einem reinen PSA-Screening (siehe Abschnitt 4.2.2.2).

Für die vorliegende Bewertung standen somit Daten aus 4 Studien zur Verfügung: Göteborg-2, PRECISE, PRECISION und STHLM3-MRI. Die detaillierten Studiencharakteristika sind in Abschnitt 4.2.2.2.1 beschrieben.

#### 4.3.2.2 Übersicht der bewertungsrelevanten Zielgrößen

Zur Bewertung der Annahme 2, wonach die MRT eine verbesserte diagnostische Differenzierung von Prostatakarzinomen ermöglicht, waren die Zielgrößen Biopsien sowie die Identifikationsraten klinisch signifikanter und insignifikanter Prostatakarzinome bewertungsrelevant. Daten zu diesen Zielgrößen wurden aus allen 4 Studien extrahiert. Tabelle 6 gibt einen Überblick über die verfügbaren Daten.

Tabelle 6: Ansatz 3 [A2]) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening – Matrix der bewertungsrelevanten Zielgrößen

Studie	Zielgröße		
	Biopsien	Tumorgrad	
		Klinisch signifikante Prostatakarzinome	Klinisch insignifikante Prostatakarzinome
GÖTEBORG-2	•	•	•
PRECISE	•	•	•
PRECISION	•	•	•
STHLM3-MRI	•	•	•

•: Daten wurden berichtet und waren verwertbar.

#### 4.3.2.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studien GÖTEBORG-2, PRECISE, PRECISION und STHLM3-MRI ist Abschnitt 4.2.2.2.3 dargestellt. Die qualitative Ergebnissicherheit der Ergebnisse zu den Zielgrößen wird als mindestens mäßig eingeschätzt.

#### 4.3.2.4 Ergebnisse zu bewertungsrelevanten Zielgrößen

##### 4.3.2.4.1 Ergebnisse zur Zielgröße Biopsien

Für die Zielgröße Biopsien lagen Ergebnisse aus allen eingeschlossenen Studien vor. In der populationsbasierten Studie Göteborg-2 lag die Biopsierate unter allen Teilnehmern bei 2,7 % im PSA- / MRT-Screeningarm gegenüber 5,8 % im PSA-Screeningarm (OR = 0,44; 95 %-KI [0,37; 0,53];  $p < 0,001$ ). Erwartungsgemäß zeigten sich höhere absolute Biopsieraten in Göteborg-2 unter Personen mit  $PSA \geq 3$  ng/ml sowie den Studien mit Anreicherungsdesign: Dort zeigte sich in den PSA- / MRT-Studienarmen eine Biopsierate zwischen 36,4 % und 69,0 %, in den PSA-Studienarmen zwischen 72,6 % und 93,5 %. Entsprechend zeigte sich in der metaanalytischen Zusammenfassung ein statistisch signifikanter Zusammenhang zugunsten des PSA- / MRT-Screenings (OR = 0,17; 95 %-KI [0,11; 0,26];  $p < 0,001$ ).

##### 4.3.2.4.2 Ergebnisse zur Zielgröße klinisch signifikante Prostatakarzinome

Für die Zielgröße klinisch signifikante Prostatakarzinome (definiert als Identifikation von Prostatakarzinomen ISUP  $\geq 2$ ) lagen aus allen Studien Daten vor.

Unter Personen mit Biopsie zeigte sich konsistent ein höherer Anteil klinisch signifikanter Tumore im PSA- / MRT-Screening im Vergleich zum PSA-Screening. Die Spannweite lag bei etwa 39 % bis 58 % im PSA- / MRT-Screening gegenüber etwa 20 % bis 33 % im PSA-Screening (metanalytische Zusammenfassung: OR = 3,18; 95 %-KI [2,42; 4,10]).

Bezogen auf alle Studienteilnehmer mit einem erhöhten Risiko für ein Prostatakarzinom zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen PSA- / MRT-Screening und alleinigem PSA-Screening (OR = 1,23; 95 %-KI [0,95; 1,60]).

#### **4.3.2.4.3 Ergebnisse zur Zielgröße klinisch insignifikante Prostatakarzinome**

Für die Zielgröße klinisch insignifikante Prostatakarzinome (definiert als Identifikation von Prostatakarzinomen ISUP 1) lagen ebenfalls aus allen Studien Ergebnisse vor.

Unter Personen mit Biopsie lag die Spannweite des Anteils klinisch insignifikanter Tumore im PSA- / MRT-Screening zwischen 12,1 % und 22,2 %, im PSA-Screening zwischen 16,7 % und 24,3 %. In der metaanalytischen Zusammenfassung zeigte sich eine geringere Rate klinisch insignifikanter Tumore im Vergleich zu einem alleinigen PSA-Screening (OR = 0,72; 95 %-KI [0,52; 0,97]).

Unter Personen mit einem erhöhten Risiko für ein Prostatakarzinom lag die Spannweite des Anteils klinisch insignifikanter Tumore im PSA- / MRT-Screening zwischen 4,4 % und 10,1 %, im PSA-Screening zwischen 12,1 % und 22,2 %. In der metaanalytischen Zusammenfassung zeigte sich eine geringere Rate klinisch insignifikanter Tumore im Vergleich zu einem alleinigen PSA-Screening (OR = 0,38; 95 %-KI [0,29; 0,50]).

#### **4.3.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse zu Annahme 2**

Die vorliegenden Ergebnisse zur Annahme 2 zeigen konsistent, dass der Einsatz der MRT im Rahmen eines PSA-basierten Screenings zu einer Reduktion der Anzahl der Biopsien sowie zu einer geringeren Detektionsrate klinisch insignifikanter Prostatakarzinome führt. Gleichzeitig führt der Einsatz der MRT nicht zu einem Absinken der Detektionsrate klinisch signifikanter Tumoren.

Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass die MRT als Triage-Instrument vor einer Biopsie geeignet sein könnte, die diagnostische Abklärung zielgerichteter zu gestalten und unnötige Eingriffe zu vermeiden. In diesem Sinne kann die MRT dazu beitragen, Personen mit einem geringen Risiko für das Vorliegen eines klinisch signifikanten Tumors eine Biopsie zu ersparen.

Auf Grundlage der verfügbaren Evidenz lässt sich aber derzeit nicht abschließend beurteilen, ob die MRT-basierte Triage bei der Differenzierung zwischen klinisch signifikanten (und damit potenziell behandlungsbedürftigen) und klinisch insignifikanten Tumoren langfristig einen vergleichbaren prostatakarzinomspezifischen Mortalitätsvorteil bietet wie das PSA-Screening.

Denkbar ist, dass durch ein PSA- / MRT-Screening im Vergleich zu einem alleinigen PSA-Screening häufiger solche Personen mit Prostatakarzinomen diagnostisch nicht weiter abgeklärt werden, deren Tumoren zunächst als klinisch insignifikant beziehungsweise mit niedrigem Progressionsrisiko eingestuft werden, die aber im weiteren Verlauf fortschreiten und von einer frühen Therapie profitieren. Die Ergebnisse zu Annahme 1 zeigen, dass sich auch unter Personen mit zunächst niedrig eingeschätztem Progressionsrisiko Fälle befinden, bei denen das Karzinom fortschreitet und zum Tod führt. Würden durch die PSA- / MRT-Kombination mehr solcher Personen von einer weiteren Diagnostik ausgeschlossen, könnte dies dazu führen, dass das PSA- / MRT-Screening langfristig einen geringeren Mortalitätsvorteil aufweist als ein reines PSA-Screening. Die Unsicherheit im Endpunkt Mortalität ist auch deswegen so hoch, weil der Mortalitätsvorteil des alleinigen PSA-Screenings gegenüber keinem Screening so gering ist.

Um sicher beurteilen zu können, dass die MRT-Triage einen min. gleichwertigen Mortalitätsvorteil bietet wie ein PSA-Screening, wären Daten über einen längeren Zeitraum erforderlich. Solche Daten würden eine Beurteilung erlauben, ob die MRT-Triage tatsächlich zu einer verbesserten Balance zwischen Nutzen und Schaden führt oder ob relevante Tumore verzögert oder nicht erkannt werden.

#### **4.4 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse**

Zum Vergleich eines sequenziellen PSA- / MRT-Screening gegenüber keiner Früherkennung liegen noch keine Daten zur Gesamtmortalität, prostatakarzinomspezifischen Mortalität und zu Schäden durch Überdiagnosen vor. Für die laufende Studie Göteborg-2 ist ab dem Jahr 2028 mit der Veröffentlichung erster Ergebnisse zur prostatakarzinomspezifischen Mortalität zu rechnen. Für die Studie ProScreen ist die Auswertung von Mortalitätsdaten für 2033 geplant. Bislang liegen aus diesen Studien nur kurzfristige Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen und falsch-positiven Screeningbefunden vor.

Eine qualitative Verknüpfung von Studien zum Vergleich PSA-Screening vs. keine Früherkennung und Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening war nicht möglich. Zum einen sind die beiden Evidenzkörper hinsichtlich ihrer Populationen und der eingesetzten diagnostischen und therapeutischen Pfade nicht ausreichend ähnlich. Zum anderen fehlen die für die Verknüpfung notwendige Langzeitdaten zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening. Langfristige Effekte eines sequenziellen Screenings im Vergleich zu keinem Screening in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte konnten daher auch nicht indirekt abgeschätzt werden. Bislang lässt sich aus Studien zum Vergleich eines PSA- / MRT-Screenings vs. eines reinen PSA-Screenings lediglich ableiten, dass die MRT kurzfristig zu einem geringeren Schaden führt, indem sie die Zahl der falsch-positiven Befunde und der biopsiebedingten unerwünschten Ereignisse verringert.

In Ermangelung von Daten zur direkten oder indirekten Bewertung des Nutzens und Schadens eines sequenziellen PSA- / MRT-Screenings wurden zwei zentrale Annahmen überprüft, die mindestens erfüllt sein müssen, damit ein solcher Screeningansatz ein günstiges Nutzen-Schaden-Verhältnis haben kann. Zum einen wurde die Annahme geprüft, dass Personen mit Prostatakarzinom und niedrigem Progressionsrisiko unter abwartender Behandlung kein höheres Mortalitätsrisiko aufweisen als unter unmittelbarer kurativer Therapie. Zum anderen wurde die Annahme geprüft, dass ein sequenzielles PSA- / MRT-Screening die diagnostische Differenzierung zwischen klinisch signifikanten und klinisch insignifikanten Tumoren verbessert und dadurch unnötige Diagnostik reduzieren kann.

Für die erste Annahme zeigen Langzeitdaten aus Therapiestudien bei Patienten mit niedrigem Progressionsrisiko unter abwartender Strategie einen höchstens geringen Mortalitätsnachteil von maximal 2 %. Für die zweite Annahme zeigen die vorliegenden Studien, dass durch den Einsatz der MRT die Biopsierate gesenkt und der Anteil diagnostizierter klinisch insignifikanter Tumore reduziert werden kann, ohne dass erkennbar wäre, dass klinisch signifikante Tumore übersehen werden.

Aus diesen Erkenntnissen allein lässt sich jedoch kein Nutzen eines PSA- / MRT-Screenings ableiten: Auch unter Personen mit zunächst niedrig eingeschätztem Progressionsrisiko befinden sich Fälle, bei denen der Prostatakrebs fortschreitet und zum Tode führt. Es ist daher denkbar, dass durch die MRT-basierte Triage mehr solcher Personen von einer weiteren Diagnostik und Therapie ausgeschlossen werden, die langfristig von einer frühen Behandlung profitiert hätten. In diesem Fall könnte der Mortalitätseffekt des sequenziellen PSA- / MRT-Screenings geringer ausfallen als der eines alleinigen PSA-Screenings.

Die empirische Prüfung der zentralen Annahmen zeigt damit, dass die MRT zusätzlich zum PSA-Test das Potenzial hat, Schäden durch Überdiagnosen und -therapien zu reduzieren. Ob sich hierdurch tatsächlich langfristig ein günstigeres Nutzen-Schaden-Verhältnis bei gleichem Mortalitätsvorteil realisiert, können nur direkte Vergleichsstudien mit Langzeitdaten sicher zeigen. Vor allem aber hilft der Vergleich zwischen PSA- / MRT-Screening und rein PSA-basiertem Screening derzeit nicht, um den Vergleich zwischen PSA- / MRT-Screening und keinem Screening indirekt bewerten zu können.

Eckpunkte einer Erprobungsstudie wurden nicht skizziert, da zu erwarten ist, dass die Studien Göteborg-2 und ProScreen künftig geeignete Daten zur Bewertung liefern werden. Um die Auswirkungen eines sequenziellen Screenings abzuschätzen, bevor Ergebnisse dieser Studien vorliegen, könnten auch Modellierungen hilfreich sein. Die Ergebnisse und Limitationen von zwei aktuellen Modellierungen aus dem deutschen und britischen Versorgungskontext werden in Abschnitt A4.3 dargestellt.

## 5 Fazit

Es gibt noch keine Daten zu den langfristigen Effekten eines Prostatakrebsscreenings mittels PSA und MRT gegenüber keiner Früherkennung. Kurzzeitergebnisse aus Studien zeigen, dass der Einsatz der MRT zusätzlich zum PSA-Test die Biopsieraten senkt, die Zahl falsch-positiver Screeningbefunde verringert und zu weniger biopsiebedingten unerwünschten Ereignissen führt. Ferner reduziert die MRT zusätzlich zum PSA-Screening die Zahl klinisch insignifikanter Krebsdiagnosen, ohne dass erkennbar wäre, dass klinisch signifikante Krebsfälle übersehen werden.

Insgesamt lässt sich daher kein Nutzen für ein PSA- / MRT-Screening ableiten, aus den kurzfristigen Vorteilen der Kombination aus PSA und MRT ergibt sich jedoch ein Potenzial der Methode: Wenn Personen ohne Hinweise auf ein klinisch signifikantes Karzinom durch die MRT-Triage häufiger von einer Biopsie ausgenommen werden können, könnte sich die Zahl der Überdiagnosen und -therapien verringern. Dies wiederum könnte sich langfristig in einem positiven Nutzen-Schaden-Verhältnis für ein PSA- / MRT-Screening gegenüber keinem Screening niederschlagen. Das setzt jedoch voraus, dass ein Screening aus PSA und MRT die Mortalität ähnlich gut oder besser senkt als ein reines PSA-Screening, für das eine Senkung der krebsspezifischen Mortalität bereits nachgewiesen ist. Daten, die das belegen könnten, fehlen noch. Derzeit laufen jedoch zwei Studien, die in den kommenden Jahren direkte Evidenz hierzu erwarten lassen.

# Details des Berichts

## A1 Projektverlauf

### A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16.10.2025 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des risikoadaptierten PSA- und MRT-Screenings zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

Am 09.12.2025 wurden im Rahmen der Projektbearbeitung Betroffene konsultiert.

Der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 05.02.2026 wurde am 18.02.2026 auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

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

### A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

#### Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan 1.0

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

- Spezifizierung des Abschnitts A2.1.1: Das Einschlusskriterium „Personen ohne Verdacht auf ein Prostatakarzinom“ bezieht sich auf solche Studien des Ansatz 1 und Ansatz 2, in denen vollständige Screeningketten miteinander verglichen werden. Für Studien des Ansatz 2 im Anreicherungsdesign werden auch „Personen mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom“ als relevantes Einschlusskriterium berücksichtigt. Solche Studien schließen Personen mit einem Vorverdacht ein und randomisieren sie auf unterschiedliche nachfolgende Abklärungspfade.
- Änderung des Abschnitts A2.2.1.1: Ursprünglich war geplant, Studien zum Vergleich kurative Behandlung vs. beobachtende Strategie bei niedrigem Progressionsrisiko zu berücksichtigen, wenn das mittlere Alter der Studienpopulation zwischen 50 und 70 Jahren lag. Dieses Einschlusskriterium wurde erweitert. Studien wurden auch berücksichtigt, wenn die Restlebenserwartung der Studienpopulation mindestens 10

Jahre betrug. Die Änderung wurde vorgenommen, weil die Lebenserwartung für die Bewertung der langfristigen Therapieergebnisse als entscheidender angesehen wurde als das Alter und die Ergebnisse solcher Studienpopulationen als ausreichend übertragbar auf die Zielpopulation der Bewertung (50 bis 70 Jahre) erschienen.

- Änderung des Abschnitts A2.4.6: Aussagen zu Beleglage des (höheren) Nutzens oder (höheren) Schadens werden ausschließlich für Endpunkte der Studien des Ansatz 1 getroffen, da nur diese Studien Ergebnisse zum berichtsrelevanten Vergleich des PSA- / MRT-Screenings gegenüber keiner Früherkennung liefern. Studien des Ansatz 2 bzw. Ansatz 3 bieten Ergebnisse zu weiteren Vergleichen, die nicht direkt die Fragestellung der Bewertung beantworten konnten, sodass insoweit keine Aussage zur Beleglage erforderlich war.

## **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 8.0 [42] erstellt.

Die Bewertung eines risikoadaptierten PSA- und MRT-Screenings zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms (im Folgenden: PSA- / MRT-Screening) erfolgt folgendermaßen:

### **Ansatz 1**

Primär soll die Bewertung des Nutzens und Schadens mithilfe vergleichender Interventionsstudien erfolgen, die den Effekt des gesamten Screeningalgorithmus – bestehend aus PSA-Test und MRT-Diagnostik (ggf. ergänzt durch Risikoscores) – gegenüber keiner spezifischen Prostatakarzinom-Früherkennung (ggf. ergänzt durch eine DRU) auf patientenrelevante Endpunkte direkt untersuchen (siehe Abschnitt A2.1).

### **Ansatz 2**

Liegen derartige Studien zu einem direkten Vergleich nicht in ausreichender Zahl oder Qualität vor, werden folgende Studien herangezogen, die eine qualitative Abschätzung des unter Ansatz 1 beschriebenen Vergleichs ermöglichen:

2a) Studien zum Vergleich eines PSA-basierten Screenings gegenüber keiner spezifischen Früherkennung (ggf. ergänzt durch DRU) sowie

2b) Studien zum Vergleich eines Screeningalgorithmus aus PSA-Test und MRT-Diagnostik (ggf. unter Einbeziehung eines Risikoscores) gegenüber einem alleinigen PSA-Screening.

Das Ziel des Vorgehens gemäß Ansatz 2 ist, die Teilergebnisse der einzelnen Screeningvergleiche qualitativ zu verknüpfen, um den Effekt des zu bewertenden Screeningalgorithmus auf patientenrelevante Endpunkte im Vergleich zu keinem Screening abschätzen zu können.

Konkret liefern die Studien unter (2a) Schätzungen des Effekts eines PSA-basierten Screenings gegenüber keiner spezifischen Früherkennung (ggf. ergänzt durch DRU), während Studien unter (2b) Schätzungen des Effekts einer Hinzunahme einer MRT-Untersuchung zu einem PSA-basierten Screening (ggf. einschließlich Risikoscore) gegenüber einem reinen PSA-Screening ermöglichen. Das PSA-basierte Screening fungiert damit als gemeinsamer Brückenkompator, um Erkenntnisse zum Vergleich des kombinierten Screeningalgorithmus aus

PSA + MRT (und ggf. Risikoscore) gegenüber keiner spezifischen Früherkennung (ggf. ergänzt durch DRU) zu gewinnen.

Für eine solche qualitative Abschätzung ist es erforderlich, dass die Studien in zentralen Aspekten – etwa hinsichtlich Population, diagnostischer Verfahren oder Studienzeitraum – ausreichend vergleichbar sind. Weichen diese Merkmale zu stark voneinander ab, steigt das Risiko systematischer Verzerrungen. In solchen Fällen können die betreffenden Studien nicht für die qualitative Abschätzung herangezogen werden.

### **Ansatz 3**

Wenn auch diese qualitative Abschätzung nicht möglich ist z. B. weil keine ausreichenden Langzeitdaten zu patientenrelevanten Endpunkten – insbesondere zur Mortalität – vorliegen, werden anhand von Studien die zentralen Annahmen überprüft, die erfüllt sein müssen, damit ein risikoadaptiertes PSA- / MRT-Screening einen Nutzen bieten kann (siehe Abschnitt A2.2). Diese Annahmen lauten,

- dass es unter Personen mit erhöhtem PSA-Wert solche gibt, die von einer nachfolgenden Biopsie und ggf. Tumordiagnose und -therapie nicht profitieren (Annahme A1), und
- dass der ergänzende Einsatz der MRT zusätzlich zur PSA-Bestimmung eine ausreichend verlässliche Differenzierung ermöglicht zwischen Personen, die von einer nachfolgenden Biopsie und ggf. Tumordiagnose und -therapie profitieren und solchen, die nicht profitieren (Annahme A2; siehe auch Kapitel 1).

## **A2.1 Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien zur Untersuchung von Screeningalgorithmen**

### **A2.1.1 Population**

In die Bewertung gemäß Ansatz 1 und 2 des o. g. Vorgehens werden Studien mit Personen ohne Verdacht auf ein Prostatakarzinom aufgenommen.

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

### **A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Die zu prüfende Intervention gemäß Ansatz 1 ist eine sequenziell geordnete, risikoadaptierte Früherkennung des Prostatakarzinoms, die auf einem PSA-Test und einer sich anschließenden MRT-Diagnostik (ggf. unter Einbeziehung von Risikoscores) basiert. Entsprechend werden solche Studien berücksichtigt, welche den gesamten Screeningalgorithmus aus PSA-Test und MRT-Diagnostik (ggf. ergänzt durch Risikoscores) gegenüber keiner spezifischen Prostatakarzinom-Früherkennung (ggf. ergänzt durch DRU) untersuchen. Für die Bewertung des Nutzens ist sicherzustellen, dass die Behandlung des Prostatakarzinoms in den Studienarmen vergleichbar erfolgt. Das bedeutet, dass Patienten mit einem vergleichbaren Tumorstadium

oder -grad (z. B. nach Gleason-Score oder ISUP-Grad) eine vergleichbare Therapie erhalten, unabhängig davon, wie das Karzinom diagnostiziert wurde.

Liegen derartige Studien zu einem direkten Vergleich nicht in ausreichender Zahl oder Qualität vor, erfolgt gemäß Ansatz 2 eine qualitative Abschätzung des beschriebenen Vergleichs. Hierfür werden Studien berücksichtigt, welche die folgenden Screeningalgorithmen untersuchen:

- 2a) Studien zum Vergleich eines PSA-basierten Screenings gegenüber keiner spezifischen Früherkennung (ggf. ergänzt durch DRU) sowie
- 2b) Studien zum Vergleich eines Screeningalgorithmus aus PSA-Test und MRT-Diagnostik (ggf. unter Einbeziehung eines Risikoscores) gegenüber einem alleinigen PSA-basierten Screening. Dies umfasst auch Studien, die Personen mit positiven PSA-Test auf eine MRT-Diagnostik randomisieren (Anreicherungsdesign).

### **A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung werden patientenrelevante Zielgrößen der folgenden Endpunktkategorien betrachtet:

- Mortalität (z. B. Gesamtmortalität, prostatakarzinomspezifische Mortalität)
- Morbidität (z. B. Auftreten eines metastasierten Prostatakarzinoms, Schmerzen aufgrund von Knochenmetastasen)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- unerwünschte Ereignisse (u. a. Schäden, die sich direkt und indirekt aus dem Screening ergeben, einschließlich der Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen [zum Beispiel Folgen von Operationen und anderen Therapien])

### **A2.1.4 Studientypen**

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle in Abschnitt A2.2.1.3 genannten Interventionen und alle in Abschnitt A2.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar. Für den zu erstellenden Bericht werden daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

### A2.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

### A2.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

### A2.1.7 Setting

Es werden nur solche Studien eingeschlossen, die in Staaten durchgeführt wurden, bei denen von einer Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem ausgegangen werden kann (insbesondere westliche Industrieländer).

### A2.1.8 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle 7 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 7: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Population: Personen ohne Verdacht auf ein Prostatakarzinom
E2-1	Prüfintervention (siehe auch Abschnitt A2.1.1): sequenziell geordnete, risikoadaptierte Früherkennung des Prostatakarzinoms mittels PSA-Test und MRT-Diagnostik (ggf. unter Einbeziehung von Risikoscores)
E2-2a	Früherkennung des Prostatakarzinoms mittels PSA-Test
E2-2b	sequenziell geordnete, risikoadaptierte Früherkennung des Prostatakarzinoms mittels PSA-Test und MRT-Diagnostik (ggf. unter Einbeziehung von Risikoscores)
E3-1	Vergleichsintervention (siehe auch Abschnitt A2.1.2): keine spezifische Prostatakarzinom-Früherkennung (ggf. ergänzt durch DRU)
E3-2a	keine spezifische Prostatakarzinom-Früherkennung (ggf. ergänzt durch DRU)
E3-2b	Früherkennung des Prostatakarzinoms mittels PSA-Test
E4	Zielgrößen der Endpunktkategorien wie in Abschnitt A2.1.3 formuliert
E5	Studientyp: RCTs
E6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7	Setting: Staaten, bei denen von einer Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem ausgegangen werden kann (siehe auch Abschnitt A2.1.7)
E8	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [43] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [44] 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; DRU: digital-rektale Untersuchung; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; MRT: Magnetresonanztomografie; PSA: prostataspezifisches Antigen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

## **A2.2 Empirische Prüfung der Annahmen des PSA- / MRT-Screenings bei fehlender Evidenz aus Interventionsstudien zu Screeningalgorithmen**

Sollten die identifizierten Studien weder eine direkte Bewertung des Effekts des PSA- / MRT-Screenings (siehe Ansatz 1 in Kapitel A2) noch eine qualitative Abschätzung des Effekts (siehe Ansatz 2 in Kapitel A2) ermöglichen, werden die Annahmen überprüft, die mindestens erfüllt sein müssen, damit ein solches Screeningverfahren einen patientenrelevanten Nutzen bieten kann. Die beiden zentralen Annahmen lauten:

- A1) Unter Personen mit erhöhtem PSA-Wert gibt es solche, die von einer nachfolgenden Biopsie sowie einer möglichen Tumordiagnose und -therapie nicht profitieren.
- A2) Die zusätzliche MRT-Untersuchung ermöglicht eine ausreichend verlässliche Differenzierung zwischen diesen Personen und solchen, die von Tumordiagnose und -therapie profitieren.

Um diese Annahmen empirisch zu prüfen, wird der in Screening- und Diagnosestudien regelhaft erhobene Tumorgrad bei Erstdiagnose (z. B. nach Gleason / ISUP) herangezogen. Der Tumorgrad beschreibt die mikroskopische Morphologie des Drüsengewebes und gilt als ein klinisch relevanter Parameter für die Prognose des Prostatakarzinoms [4]. Er bildet zusammen mit PSA-Wert und DRU die Grundlage etablierter Risikostratifizierungen und leitet damit maßgeblich therapeutische Entscheidungen ab.

Die Verwendung des Tumorgrads zur Überprüfung der Annahmen beruht auf folgender Logik: Wenn der Tumorgrad (z. B. nach Gleason / ISUP) valide prognostiziert, welche Personen einer sofortigen kurativen Therapie bedürfen und bei welchen dies nicht unmittelbar notwendig ist, und ein PSA- / MRT-basiertes Screening Personen mit solchermaßen hoch- bzw. niedriggradigen Progressionsrisiko zuverlässig erkennt, dann kann ein solcher Screeningalgorithmus im Vergleich zu einer Früherkennung mittels alleinigem PSA-Test unnötige Diagnostik und Übertherapien reduzieren, ohne das Mortalitätsrisiko zu erhöhen.

Hieraus ergeben sich die folgenden überprüfbaren Hypothesen:

### H1) Hypothese zu Annahme A1:

Personen mit niedrigem Progressionsrisiko weisen unter Abwarten oder aktiver Überwachung kein höheres Mortalitätsrisiko auf als Personen, die unmittelbar kurativ behandelt werden. Ein niedriges Progressionsrisiko ergibt sich insbesondere aus einem niedrigen Tumorgrad (d. h. ISUP-Grad 1 bzw. Gleason Score  $\leq 6$ ) und einem PSA-Wert  $< 10$  (siehe hierzu die Risikoklassifikation der EAU [45]).

Ein solches Ergebnis würde darauf hindeuten, dass das Weglassen von weiterer Diagnostik und Therapie bei diesen Personen angemessen ist.

## H2) Hypothese zu Annahme A2:

Ein PSA- / MRT-basiertes Screening führt im Vergleich zu einem allein PSA-basierten Screening zu weniger Diagnosen niedriggradiger Tumoren bei mindestens gleicher Anzahl höhergradiger Tumoren, sodass beim PSA- / MRT-basierten Screening der Anteil höhergradiger an allen diagnostizierten Tumoren größer ist.

Dies würde darauf hinweisen, dass ein PSA- / MRT-basiertes Screening mindestens ebenso viele Personen mit behandlungsbedürftigem Prostatakarzinom einer Biopsie zuführt wie ein alleiniges PSA-basiertes Screening, während gleichzeitig bei Personen mit niedrigem Progressionsrisiko eine unnötige weiterführende Diagnostik und Therapie vermieden wird.

Zeigt die empirische Prüfung der Annahme A1, dass diese nicht haltbar ist, wird die Annahme A2 nicht geprüft.

Im Folgenden werden die Einschlusskriterien der Studien zur Prüfung dieser beiden Hypothesen dargestellt.

### **A2.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien zu Hypothese 1**

#### **A2.2.1.1 Population**

Eingeschlossen werden Studien mit Personen im Alter von 50 bis 70 Jahren mit lokalisiertem Prostatakarzinom und niedrigem Tumorgrad bzw. niedrigem Progressionsrisiko.

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

#### **A2.2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Als Prüfinterventionen gelten kurative Behandlungsstrategien für lokalisiertes Prostatakarzinom mit niedrigem Tumorgrad, insbesondere

- radikale Prostatektomie
- Strahlentherapie (Brachytherapie oder externe Strahlentherapie [EBRT])

Die Behandlungsformen und -zeitpunkte müssen auf in Deutschland etablierte therapeutische Strategien übertragbar sein. Eingesetzte Arzneimittel müssen im Rahmen ihres in Deutschland gültigen Zulassungsstatus verwendet werden.

Als Vergleichsintervention gilt aktive Überwachung / active surveillance oder Abwarten.

#### **A2.2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Überprüfung werden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte betrachtet:

- Gesamtmortalität

- Prostatakarzinomspezifische Mortalität

#### **A2.2.1.4 Studientypen**

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 hier zu untersuchende Hypothese 1, dass Personen mit niedrigem Tumorgrad unter Abwarten oder aktiver Überwachung kein höheres Mortalitätsrisiko aufweisen als Personen, die unmittelbar kurativ behandelt werden.

Falls keine ausreichend belastbaren RCTs vorliegen, werden zusätzlich prospektiv geplante, vergleichende Kohortenstudien einbezogen. Falls auch keine ausreichend belastbaren prospektiv geplanten, vergleichenden Kohortenstudien vorliegen, werden zusätzlich prospektiv geplante, 1-armige Studien mit unbehandelten Personen mit nachvollziehbarem Patientenfluss einbezogen, sofern sie Rückschlüsse auf die genannten Endpunkte zulassen (Prognosestudien).

#### **A2.2.1.5 Studiendauer**

Eingeschlossen werden Studien mit einer Mindestdauer der Nachbeobachtung von 10 Jahren.

#### **A2.2.1.6 Studiengröße**

Für prospektiv geplante vergleichende Kohortenstudien bzw. 1-armige Studien gilt eine Mindeststudiengröße von 1000 eingeschlossenen Personen.

#### **A2.2.1.7 Publikationssprache**

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

#### **A2.2.1.8 Setting**

Es werden nur solche Studien eingeschlossen, die in Staaten durchgeführt wurden, bei denen von einer Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem ausgegangen werden kann (insbesondere westliche Industrieländer).

#### **A2.2.1.9 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss**

In der folgenden Tabelle 8 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 8: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss zur Überprüfung der Hypothese 1

Einschlusskriterien	
H1-1	Population: Personen im Alter von 50 bis 70 Jahren mit lokalisiertem Prostatakarzinom und niedrigem Tumorgrad
H1-2	Prüfintervention: kurative Behandlungsoptionen bei lokalisiertem Prostatakarzinom mit niedrigem Tumorgrad, insbesondere: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ radikale Prostatektomie</li> <li>▪ Strahlentherapie (Brachytherapie oder EBRT) (siehe auch Abschnitt A2.2.1.2)</li> </ul>
H1-3	Vergleichsintervention: aktive Überwachung / active surveillance oder Abwarten (siehe auch Abschnitt A2.2.1.2)
H1-4	Endpunkte: Gesamtmortalität, prostatakarzinomspezifische Mortalität
H1-5	Studientyp: RCTs, sofern vorhanden; andernfalls prospektive vergleichende Kohortenstudien, sofern vorhanden; andernfalls prospektiv geplante, 1-armige Studien mit unbehandelten Personen (siehe Abschnitt A2.2.1.4)
H1-6	Studiendauer: mindestens 10 Jahre (siehe Abschnitt A2.2.1.5)
H1-7	Studiengröße: min. 1000 eingeschlossene Personen für prospektiv geplante vergleichende Kohortenstudien bzw. 1-armige Studien (siehe auch Abschnitt A2.2.1.6)
H1-8	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
H1-9	Setting: Staaten, bei denen von einer Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem ausgegangen werden kann (siehe auch Abschnitt A2.2.1.8)
H1-10	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [43] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [44] oder STROBE-Statements [46] 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; EBRT: External Beam Radiotherapy; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

## A2.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien zu Hypothese 2

### A2.2.2.1 Population

Eingeschlossen werden Studien mit Personen ohne Verdacht auf ein Prostatakarzinom.

### A2.2.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die Prüfintervention ist ein Screeningalgorithmus aus PSA-Test und MRT-Diagnostik (ggf. unter Einbeziehung von Risikoscores). Ebenfalls eingeschlossen werden Studien mit Anreicherungsdesign, in denen Personen nach positivem PSA-Test randomisiert entweder einer MRT-Diagnostik oder keiner weiteren Diagnostik vor Biopsie zugeteilt werden.

Die Vergleichsintervention besteht aus einem alleinigen PSA-basiertem Screening.

### **A2.2.2.3 Zielgrößen**

Als relevante Zielgrößen werden die Biopsie-Rate und die hierbei festgestellten Tumorgrade betrachtet.

### **A2.2.2.4 Studientypen**

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 Überprüfung der Hypothese 2.

Für alle in Abschnitt A2.2.2.2 genannten Interventionen ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar. Für die Überprüfung der Hypothese 2 werden daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Bewertung einfließen.

### **A2.2.2.5 Studiendauer**

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

### **A2.2.2.6 Publikationssprache**

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

### **A2.2.2.7 Setting**

Es werden nur solche Studien eingeschlossen, die in Staaten durchgeführt wurden, bei denen von einer Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem ausgegangen werden kann (insbesondere westliche Industrieländer).

### **A2.2.2.8 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss**

In der folgenden Tabelle 9 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 9: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss zur Überprüfung der Hypothese 2

Einschlusskriterien	
H2-1	Population: Personen ohne Verdacht auf ein Prostatakarzinom
H2-2	Prüfintervention: sequenziell geordnete Früherkennung des Prostatakarzinoms mittels PSA-Test und MRT-Diagnostik (ggf. unter Einbeziehung von Risikoscores)
H2-3	Vergleichsintervention: Früherkennung des Prostatakarzinoms mittels PSA-Test
H2-4	Zielgröße: Biopsierate und Tumorgrad
H2-5	Studiendesign: RCTs
H2-6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
H2-7	Setting: Staaten, bei denen von einer Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem ausgegangen werden kann (siehe auch Abschnitt A2.2.2.7)
H2-8	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [43] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [44] 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; MRT: Magnetresonanztomografie; PSA: prostataspezifisches Antigen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

## A2.3 Informationsbeschaffung

### A2.3.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten zu vergleichenden Interventionsstudien zur Untersuchung von Screeningalgorithmen

Parallel zur Erstellung des Berichtsplans erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten in MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), der International Health Technology Assessment (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 fand in Erwartung des Auftrags am 29.09.2025 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in A8.1. 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 1 hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage verwendet werden kann (im Folgenden: Basis-SÜ). Dafür erfolgt eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht(en) mit den entsprechenden Items aus A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR 2) [47]. Kann mindestens eine diesbezüglich hochwertige und aktuelle Basis-SÜ 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, ob und wenn ja welche systematische(n) Übersicht(en) als Basis-SÜ herangezogen werden, erfolgt nach Fertigstellung des Berichtplans anhand der darin festgelegten Kriterien entsprechend Tabelle 7. In jedem Fall werden die Referenzlisten der identifizierten systematischen Übersichten hinsichtlich relevanter Primärstudien gesichtet (siehe Abschnitt A2.3.2).

### **A2.3.2 Umfassende Informationsbeschaffung von vergleichenden Interventionsstudien zur Untersuchung von Screeningalgorithmen**

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

Für den Fall, dass mindestens eine systematische Übersicht als Basis-SÜ für die Informationsbeschaffung verwendet werden kann (siehe Abschnitt A2.3.1), 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.

Für den Fall, dass keine Basis-SÜ identifiziert werden kann, findet eine systematische Recherche für den gesamten relevanten Zeitraum statt.

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

Die Einträge von ClinicalTrials.gov werden aus dem Suchergebnis des International Clinical Trials Registry Platform Search Portal entfernt.

### **Weitere Informationsquellen und Suchtechniken**

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

### **A2.3.3 Informationsbeschaffung zur empirischen Prüfung der Annahmen des PSA- / MRT-Screenings bei fehlender Evidenz aus Interventionsstudien zu Screeningalgorithmen**

Die Überprüfung der Hypothese 1 erfolgt über eine fokussierte Informationsbeschaffung nach vergleichenden Interventionsstudien zur Behandlung eines Prostatakarzinoms. Für diese Rechenschritte werden folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken berücksichtigt:

- bibliografische Datenbanken
  - MEDLINE
  - Cochrane Central Register of Controlled Trials
- weitere Informationsquellen und Suchtechniken
  - durch den G-BA übermittelte Dokumente
  - Websites von G-BA und IQWiG
  - Anhörung zum Vorbericht

Sollten diese beiden Schritte keine ausreichend belastbaren Studien identifizieren, erfolgen weitergehende Recherchen nach prospektiv geplanten vergleichenden Kohortenstudien bzw. ggf. nach prospektiv geplanten 1-armigen Studien mit unbehandelten Personen (Prognosestudien) in den o. g. Quellen.

Zur Überprüfung der Hypothese 2 wird auf die Informationsbeschaffung der vergleichenden Interventionsstudien zur Untersuchung von Screeningalgorithmen zurückgegriffen (zur Informationsbeschaffung dieser Studien siehe Abschnitt A2.3.1 und A2.3.2).

### **A2.3.4 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene**

#### **Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten**

Die Suchen wurden auf das Publikationsdatum ab 2022 eingeschränkt. Die MEDLINE-Suchstrategien enthalten Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen sowie auf Humanstudien.

#### **Informationsbeschaffung von vergleichenden Interventionsstudien**

Es ist keine zeitliche Einschränkung vorgesehen für die umfassende Informationsbeschaffung zur Untersuchung von Screeningalgorithmen. Sollte die Informationsbeschaffung auf Grundlage einer Basis-SÜ erfolgen, wird eine entsprechende zeitliche Einschränkung in Betracht gezogen (siehe Abschnitt A2.3.2).

Mit den Suchstrategien werden folgende Publikationstypen ausgeschlossen: Kommentare (MEDLINE) und Editorials (MEDLINE, Embase), da diese i. d. R. keine Studien enthalten [48], sowie Conference Abstract und Conference Review (Embase). Außerdem enthalten die Suchstrategien Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen sowie auf Humanstudien (MEDLINE, Embase). In der Embase-Suche werden MEDLINE-Datensätze und in der Suche im Cochrane Central Register of Controlled Trials Einträge aus Studienregistern ausgeschlossen.

### **A2.3.5 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung**

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

Duplikate werden mit Hilfe des Literaturverwaltungsprogrammes EndNote entfernt. 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 7, Tabelle 8 und Tabelle 9) 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

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

Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

### **A2.3.6 Selektion relevanter Studien aus der fokussierten Informationsbeschaffung**

Die Ergebnisse der fokussierten Informationsbeschaffung werden von einer Person auf relevante Studien gesichtet. Anschließend prüft eine 2. Person den gesamten Prozess. Etwaige Diskrepanzen werden zwischen beiden diskutiert und geklärt.

## **A2.4 Informationsbewertung und -synthese**

### **A2.4.1 Darstellung der Einzelstudien**

#### **A2.4.1.1 Vergleichende Interventionsstudien zur Untersuchung von Screeningalgorithmen bzw. zur Therapie eines Prostatakarzinoms**

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 (patienten-)relevanten Endpunkten werden im Bericht beschrieben.

Der Anteil der Überdiagnosen wird in 2 unterschiedlichen Bezugsgrößen berechnet: (1) bezogen auf die im Screeningzeitraum diagnostizierten Personen und (2) bezogen auf alle zum Screening eingeladenen Personen.

- 1) Der Anteil der Überdiagnosen unter den diagnostizierten Personen 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 Personen 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 Personen der Interventionsgruppe dividiert. Das Ergebnis ist der Anteil der Überdiagnosen (Überdiagnoserisiko) unter den zum Screening eingeladenen Teilnehmerinnen und Teilnehmern. In Fällen, in denen die

Behandlungsgruppen nicht gleich groß sind, wird bei der Berechnung die Zahl der Diagnosen in der Kontrollgruppe entsprechend gewichtet.

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 A2.4.3 bis A2.4.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt. Für Ergebnisse, die nicht in Metaanalysen einfließen, werden nur dann eigene Berechnungen durchgeführt, wenn dies zur Einschätzung der statistischen Signifikanz notwendig ist.

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

#### **A2.4.1.2 Prospektiv geplante Kohortenstudien (Prognosestudien)**

Alle Ergebnisse aus der fokussierten Informationsbeschaffung zu Prognosestudien werden in verkürzter Form dargestellt. Die Darstellung umfasst die Charakteristika des Studiendesigns, der Studienpopulation sowie die Ergebnisse zu den Endpunkten. Wenn in Studien Auswertungen zu relevanten Endpunkten für mehrere Zeitpunkte vorliegen, erfolgt eine Darstellung der Ergebnisse aus der längsten Nachbeobachtungsdauer.

#### **A2.4.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

##### **A2.4.2.1 Vergleichende Interventionsstudien zur Untersuchung von Screeningalgorithmen bzw. zur Therapie eines Prostatakarzinoms**

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 an der Studie teilnehmenden Person sowie der behandelnden Personen
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

## **B: Kriterien für die endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

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

Für die Ergebnisse randomisierter Studien wird das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als niedrig oder hoch eingestuft. Wird bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, gilt dieses damit für alle Ergebnisse aller Endpunkte als hoch, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer Aspekte. Andernfalls finden anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung.

Im Falle subjektiv erhobener Endpunkte ergibt sich aus einer fehlenden Verblindung der an der Studie teilnehmenden Person bereits ein endpunktspezifisch hohes Verzerrungspotenzial.

### **A2.4.2.2 Prospektiv geplante Kohortenstudien (Prognosestudien)**

Die methodische Bewertung der Qualität der Prognosestudien erfolgt mittels des PROBAST-Instruments (Prediction model Risk Of Bias Assessment Tool; [49]).

### **A2.4.3 Metaanalysen**

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots dargestellt. Die Heterogenität zwischen den Studien wird mithilfe des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [50] untersucht. Es wird außerdem untersucht, welche Faktoren eine vorhandene Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.4.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.4.5). Falls vorhandene Heterogenität durch solche Faktoren zumindest zum Teil erklärt werden kann, so wird der Studienpool nach diesen Faktoren aufgespaltet und die weiteren Berechnungen erfolgen in den getrennten Studienpools. Bei statistisch nachgewiesener (unerklärter) Heterogenität ist eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll und es erfolgt eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse.

In Abhängigkeit von der Anzahl der Studien wird zur Durchführung von Metaanalysen regelhaft folgendes Standardvorgehen gewählt:

- 2 Studien: Anwendung des Modells mit festem Effekt, und zwar mithilfe der inversen Varianzmethode bei stetigen Daten bzw. der Mantel-Haenszel-Methode bei binären Daten [51].

- 3 bis 4 Studien: Anwendung des Modells mit zufälligen Effekten, und zwar – für die Effektmaße SMD, Odds Ratio, relatives Risiko und Hazard Ratio – mithilfe einer bayesschen Metaanalyse mit nicht informativen A-priori-Verteilungen für den Behandlungseffekt und informativen A-priori-Verteilungen für den Heterogenitätsparameter  $\tau$  gemäß Lilienthal et al. [52]. Zudem sollte ein Abgleich mit einer qualitativen Zusammenfassung der Studienergebnisse mithilfe des Konzepts der konkludenten Effekte erfolgen. Das bedeutet, dass in den Fällen, in denen aus der bayesschen Metaanalyse kein Effekt abgeleitet wird, zur Kontrolle eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse erfolgt. Sollten hierbei konkludente Effekte gefunden werden, so wird insgesamt ein Effekt abgeleitet, der jedoch nicht quantifizierbar ist. Für sonstige Effektmaße ist projektspezifisch zu entscheiden, ob die Methode nach Knapp-Hartung, eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse oder ein anderes metaanalytisches Verfahren anzuwenden ist.
- 5 Studien und mehr: Anwendung des Modells mit zufälligen Effekten, und zwar mithilfe der Knapp-Hartung-Methode. Zunächst werden gepoolte Effekte nach der Methode von Knapp-Hartung – mit und ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur – sowie der Paule-Mandel-Methode zur Schätzung des Heterogenitätsparameters  $\tau$  [53] und gepoolte Effekte nach der Methode von DerSimonian-Laird berechnet. Es wird geprüft, ob das Konfidenzintervall nach Knapp-Hartung (ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur) schmäler ist als das nach DerSimonian-Laird. In diesem Fall wird die Effektschätzung nach Knapp-Hartung mit Ad-hoc-Varianzkorrektur, ansonsten ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur weiterverwendet. Im Anschluss wird geprüft, ob diese Effektschätzung informativ ist. Als informativ wird die Schätzung dann bezeichnet, falls das Konfidenzintervall (des gemeinsamen Effekts) in der Vereinigung der Konfidenzintervalle der Einzelstudien enthalten ist. In diesem Fall wird diese Effektschätzung (nach Knapp-Hartung) zur finalen Bewertung herangezogen. Ansonsten wird eine gemeinsame Effektschätzung als nicht sinnvoll erachtet und es erfolgt eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse.

Bei 5 oder mehr Studien wird das Prädiktionsintervall im Forest Plot mit dargestellt.

#### **A2.4.4 Sensitivitätsanalysen**

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

dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.4.6).

#### **A2.4.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

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

- Alter
- Ausgestaltung des Screenings, z. B. PSA-Cut-off Werte, Sequenztechnik des MRT (bi- vs. multiparametrisch), Risikoscore

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 eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.4.6).

#### **A2.4.6 Aussagen zur Beleglage**

Für jeden Endpunkt der vergleichenden Interventionsstudien zur Untersuchung von Screeningalgorithmen (Ansatz 1 und 2; siehe Kapitel A2) 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 10 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 10: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			gemeinsame Effektschätzung sinnvoll	gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll		
			Metaanalyse statistisch signifikant	konkludente Effekte <sup>a</sup>		
			deutlich	mäßig	nein	
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–

a. Unter konkludenten Effekten wird eine Datensituation verstanden, in der es möglich ist, einen Effekt im Sinne der Fragestellung abzuleiten, obwohl eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll möglich ist (siehe Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden 8.0 [42]).

Abschließend erfolgt eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens. In diese übergreifende Bewertung wird auch die Datenvollständigkeit und die sich daraus möglicherweise ergebende Verzerrung aufgrund von Publication Bias oder Outcome Reporting Bias einbezogen.

Eine qualitative Abschätzung (siehe Abschnitt A2.1.2) bzw. eine empirische Prüfung der Annahmen des PSA- / MRT-Screenings (siehe Abschnitt A2.2) dient als mögliche zusätzliche Informationsquelle für das Fazit. Ein Nutzen kann sich allein auf Basis einer solchen Abschätzung aufgrund einer zu geringen qualitativen Ergebnissicherheit jedoch regelhaft nicht ergeben.

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

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

### A3 Details der Ergebnisse

#### A3.1 Informationsbeschaffung

##### A3.1.1 IQWiG-Bericht S19-01

In dem IQWiG-Bericht S19-01 [6] wurden 11 Studien identifiziert, für die daraufhin geprüft wurde, inwieweit sie die Einschlusskriterien dieses Berichts erfüllen (siehe Abschnitt A2.1). Alle Dokumente zu relevanten Studien wurden der gleichen Prüfung unterzogen. Insgesamt wurden 11 Studien (46 Publikationen und 3 Studienregistereinträge) als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert.

##### A3.1.2 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten zu vergleichenden Interventionsstudien zur Untersuchung von Screeningalgorithmen

Von den 14 identifizierten systematischen Übersichten (15 Dokumente; siehe Abschnitt A6.1) wurden 2 als Basis-SÜs berücksichtigt (siehe Tabelle 11). Die Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung der Basis-SÜs findet sich in Kapitel A6.

Tabelle 11: Berücksichtigte Basis-SÜs zu vergleichenden Interventionsstudien zur Untersuchung von Screeningalgorithmen

Systematische Übersicht	Vollpublikation
<b>Gesamter Screeningalgorithmus (Ansatz 1, 2 und 3 [A2])</b>	
Fazekas 2024	Ja [54]
<b>Anreicherungsdesign (Ansatz 2b und 3 [A2])</b>	
Kasivisvanathan 2025	Ja [55] (inklusive der vorangegangenen Version [56])

##### Basis-SÜ zur Identifikation von vergleichenden Interventionsstudien zum gesamten Screeningalgorithmus (Ansatz 1, 2 und 3 [A2])

In der Basis-SÜ wurden 11 Studien identifiziert, für die daraufhin geprüft wurde, inwieweit sie die Einschlusskriterien dieses Berichts erfüllen (siehe Abschnitt A2.1). Alle Publikationen zu relevanten Studien wurden der gleichen Prüfung unterzogen. Davon erfüllten 8 nicht die Einschlusskriterien des Berichts. Insgesamt wurden 3 Studien (4 Publikationen) als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert. Die Publikationen Eklund und Nordström werden im vorliegenden Bericht – anders als in der Basis-SÜ – als Publikationen derselben Studie STHLM3-MRI gewertet.

##### Basis-SÜ zur Identifikation von vergleichenden Interventionsstudien im Anreicherungsdesign (Ansatz 2b und 3 [A2])

In der Basis-SÜ wurden 2 Studien identifiziert, für die daraufhin geprüft wurde, inwieweit sie die Einschlusskriterien dieses Berichts erfüllen (siehe Abschnitt A2.1 und A2.2.2). Alle Publikationen zu relevanten Studien wurden der gleichen Prüfung unterzogen. Davon

erfüllten beide die Einschlusskriterien des Berichts. Insgesamt wurden 2 Studien (2 Publikationen) als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A8.1. Die letzte Suche fand am 28.02.2026 statt.

### **A3.1.3 Umfassende Informationsbeschaffung von vergleichenden Interventionsstudien zur Untersuchung von Screeningalgorithmen**

In einem nächsten Schritt erfolgte eine ergänzende Suche nach Primärstudien in bibliografischen Datenbanken für die folgenden Zeiträume, die nicht durch die in Abschnitt A3.1.2 identifizierten Basis-SÜs abgedeckt waren.

- Ab 15.05.2019 für vergleichende Interventionsstudien zum gesamten Screeningalgorithmus (Ansatz 1, 2 und 3 [A2])
- Ab 07.11.2023 für vergleichende Interventionsstudien im Anreicherungsdesign (Ansatz 2b und 3 [A2])

Für alle weiteren Informationsquellen wurde ohne zeitliche Beschränkung gesucht.

#### **A3.1.3.1 Primäre Informationsquellen**

##### **A3.1.3.1.1 Bibliografische Datenbanken**

#### **Vergleichende Interventionsstudien zum gesamten Screeningalgorithmus (Ansatz 1, 2 und 3 [A2])**

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss von vergleichenden Interventionsstudien zum gesamten Screeningalgorithmus (Ansatz 1, 2 und 3 [A2]). Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A8.1. Die letzte Suche fand am 21.11.2025 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.2.1.

Unter den ausgeschlossenen Dokumenten wurden 1 Publikation identifiziert, die 1 Studie ohne bisher berichtete Ergebnisse beschreiben (siehe Abschnitt A3.1.6).

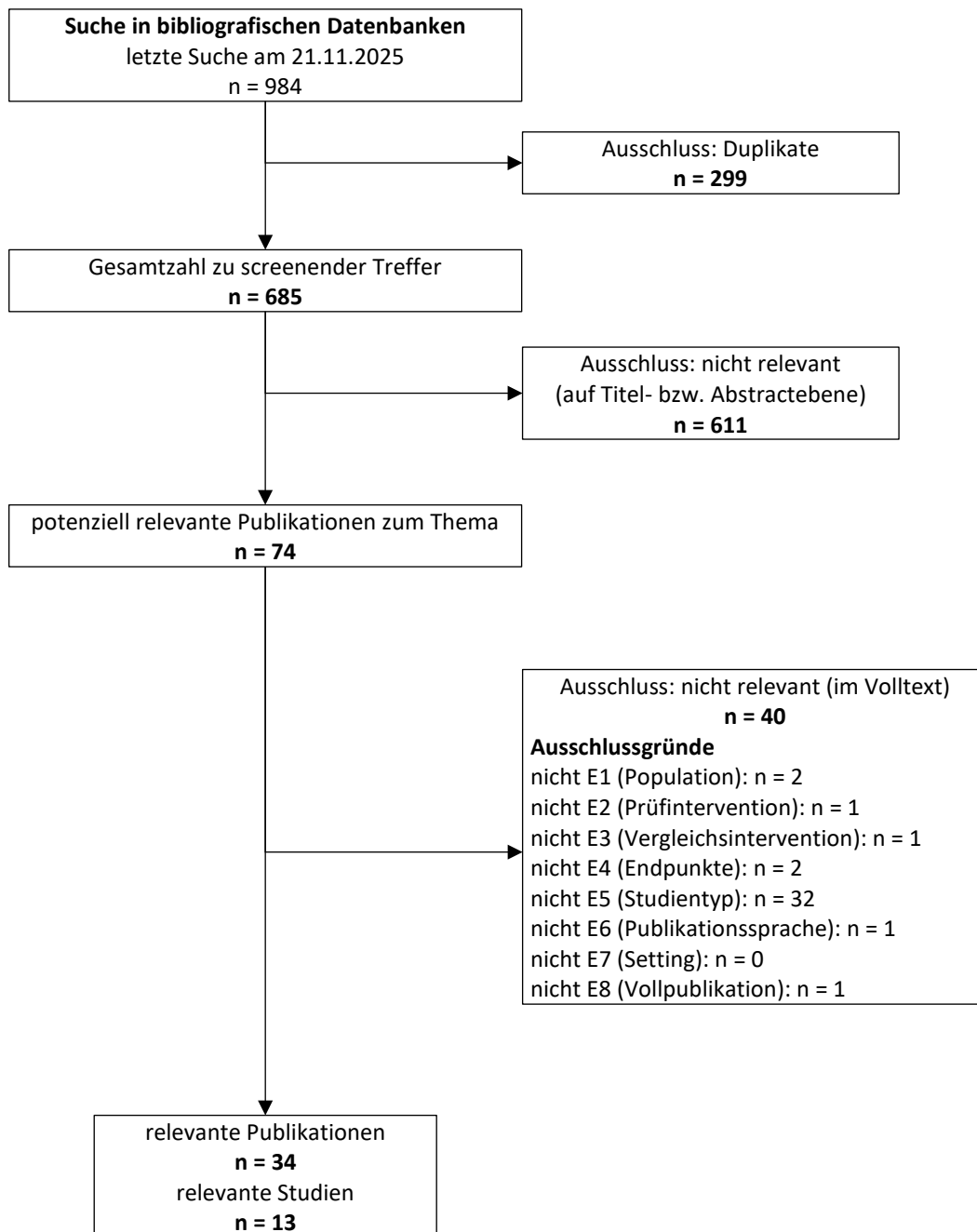


Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion zu vergleichenden Interventionsstudien zum gesamten Screeningalgorithmus (Ansatz 1, 2 und 3 [A2])

### Vergleichende Interventionsstudien im Anreicherungsdesign (Ansatz 2b und 3 [A2])

Abbildung 2 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss von vergleichenden Interventionsstudien im Anreicherungsdesign (Ansatz 2b und 3 [A2]). Die

Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A8.1. Die letzte Suche fand am 11.02.2026 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.2.2.

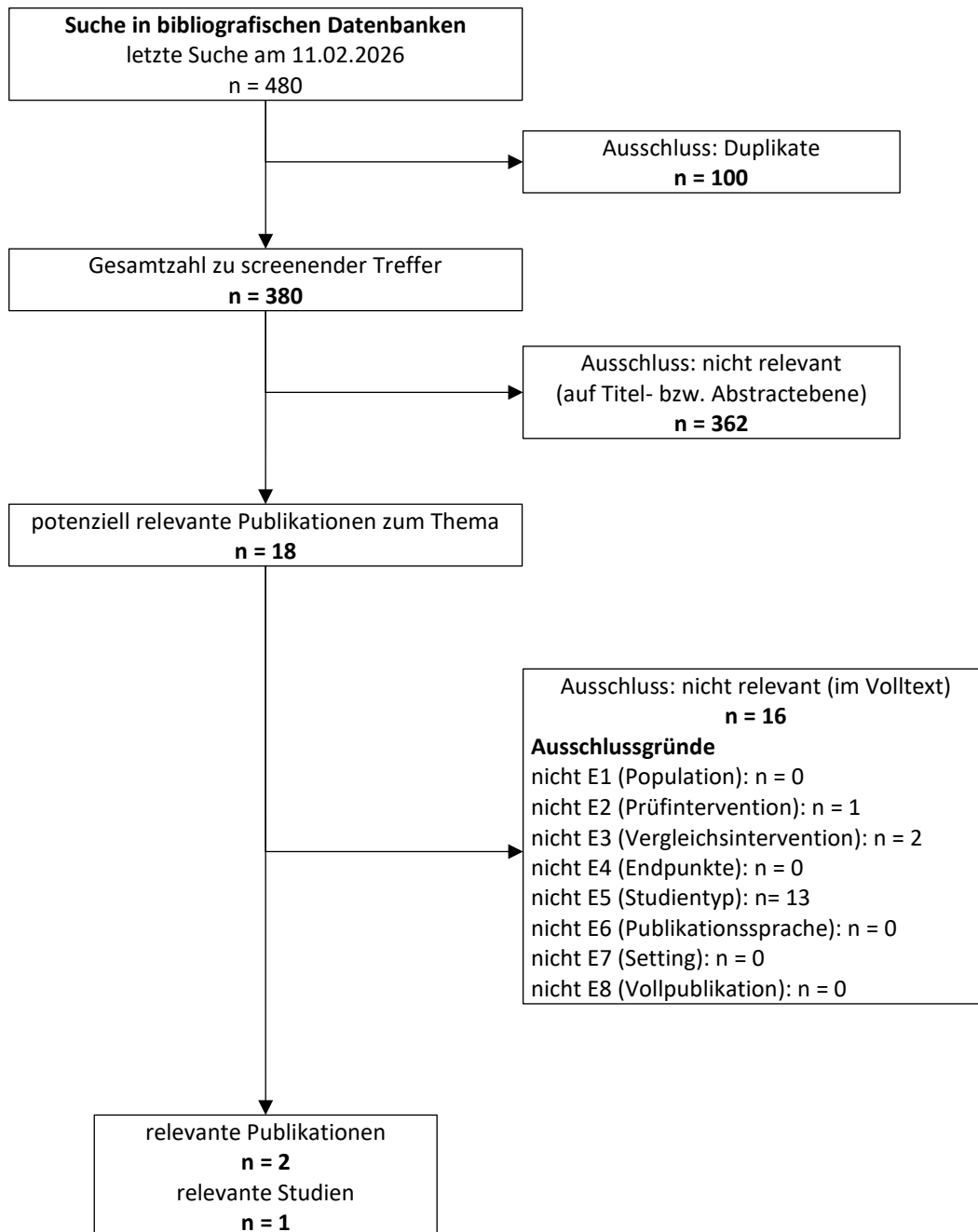


Abbildung 2: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion zu vergleichenden Interventionsstudien im Anreicherungsdesign (Ansatz 2b und 3 [A2])

### A3.1.3.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert (Tabelle 12):

Tabelle 12: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente (Ansatz 1, 2 und 3 [A2])

Studie	Studienregister-ID	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
<b>Ansatz 1</b>			
Keine relevanten Studien bzw. Dokumente identifiziert			
<b>Ansatz 2a</b>			
ERSPC	NL-OMON29632	OMON [16]	nein
PROBASE	ISRCTN37591328	ISRCTN [57]	nein
<b>Ansatz 2b und 3 [A2]</b>			
PRECISE	NCT02936258	ClinicalTrials.gov [58]	nein
PRECISION	NCT02380027	ClinicalTrials.gov [59]	nein
STHLM3-MRI	NCT07155759	ClinicalTrials.gov [60]	nein

In den Studienregistern wurden darüber hinaus Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt A3.1.6).

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A8.2. Die letzte Suche in Studienregistern nach vergleichenden Interventionsstudien zum gesamten Screeningalgorithmus (Ansatz 1, 2 und 3 [A2]) fand am 02.12.2025 statt. Die letzte Suche in Studienregistern nach vergleichenden Interventionsstudien im Anreicherungsdesign (Ansatz 2b und 3 [A2]) fand am 19.02.2026 statt.

### A3.1.3.2 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.

#### A3.1.3.2.1 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 A6.4.

Es wurde folgendes relevantes Dokument identifiziert, das nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurde (Tabelle 13).

Tabelle 13: In vom G-BA übermittelten Dokumenten identifizierte relevante Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente [Zitat]
ERSPC	European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer [61]

#### **A3.1.3.2.2 G-BA-Website und IQWiG-Website**

Auf den Websites des G-BA und des IQWiG wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden wurden.

Angaben zum Vorgehen finden sich in Abschnitt A8.3. Die Suche fand am 23.02.2026 statt.

#### **A3.1.3.2.3 Anwendung weiterer Suchtechniken**

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

Es wurde folgendes relevantes Dokument identifiziert, das nicht über andere Rechenschritte gefunden wurde:

Tabelle 14: Durch Anwendung weiterer Suchtechniken identifizierte relevante Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente [Zitat]
Quebec	Candas 2000 [62]

#### **A3.1.3.2.4 Autorenanfragen**

Autorenanfragen bezüglich zusätzlicher Informationen zu relevanten Studien waren nicht erforderlich, da keine erkennbar fehlenden Informationen mit relevantem Einfluss auf die Bewertung identifiziert wurden.

#### **A3.1.3.2.5 Zusätzliche relevante Dokumente**

Es wurden folgende relevante Dokumente zu bereits eingeschlossenen Studien identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden wurden (Tabelle 15):

Tabelle 15: Zusätzlich identifizierte relevante Dokumente (Ansatz 1, 2 und 3 [A2])

Studie	Verfügbare Dokumente [Zitat]
<b>Ansatz 1</b>	
keine zusätzlich relevanten Studien bzw. Dokumente identifiziert	
<b>Ansatz 2a</b>	
PROBASE	Arsov 2013 [63]
<b>Ansatz 2b und 3 [A2]</b>	
PRECISION	Kasivisvanathan 2017 [64]
STHLM3-MRI	Grönberg 2018 [65] Studienregistereintrag NCT03377881 [66]

Die zusätzlichen Dokumente sind bei der Sichtung der bereits identifizierten relevanten Studien gefunden worden.

### **A3.1.4 Fokussierte Informationsbeschaffung zur empirischen Prüfung der Annahmen des PSA- / MRT-Screenings**

#### **A3.1.4.1 Primäre Informationsquellen**

##### **Bibliografische Datenbanken**

Abbildung 3 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss von Studien zur empirischen Prüfung der Annahmen des PSA- / MRT-Screenings (Ansatz 3 [A1]). Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A8.1. Die letzte Suche fand am 27.01.2026 statt.

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

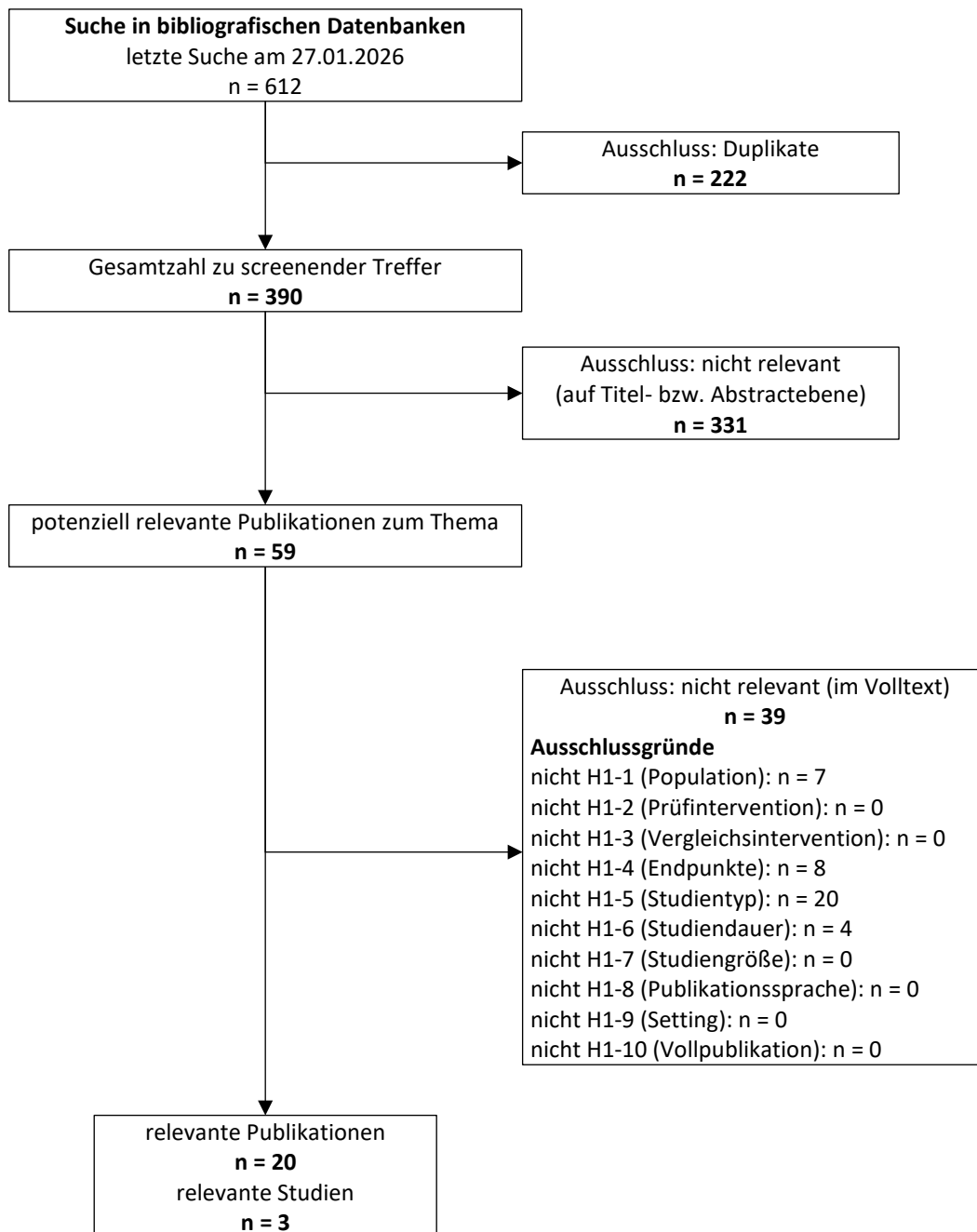


Abbildung 3: Ergebnis der fokussierten Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion zur empirischen Prüfung der Annahmen des PSA- / MRT-Screenings (Ansatz 3 [A1])

#### A3.1.4.2 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.

#### **A3.1.4.2.1 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. Zur empirischen Prüfung der Annahmen des PSA- / MRT-Screenings wurden keine Dokumente auf Volltextebene gesichtet.

#### **A3.1.4.2.2 G-BA-Website und IQWiG-Website**

Auf den Websites des G-BA und des IQWiG wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden wurden.

Angaben zum Vorgehen finden sich in Abschnitt A8.3. Die Suche fand am 23.02.2026 statt.

#### **A3.1.4.2.3 Zusätzliche relevante Dokumente**

Es wurden folgende relevante Dokumente zu bereits eingeschlossenen Studien identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden wurden (Tabelle 16):

Tabelle 16: Zusätzlich identifizierte relevante Dokumente (Ansatz 3 [A1])

<b>Studie</b>	<b>Verfügbare Dokumente [Zitat]</b>
PIVOT	Studienregistereintrag NCT00007644 [67]
Protect	Studienregistereintrag NCT02044172 [68] Studienregistereintrag ISRCTN20141297 [69]

Die zusätzlichen Dokumente sind bei der Sichtung der bereits identifizierten relevanten Studien gefunden worden.

#### **A3.1.5 Resultierender Studienpool**

Durch die verschiedenen Rechenschritte wurden insgesamt 20 relevante Studien identifiziert (siehe auch Tabelle 17).

Tabelle 17: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Sonstige Dokumente
<b>Ansatz 1: PSA- / MRT-Screening vs. keine systematische Früherkennung</b>			
Göteborg-2	ja [11,37,70-72]	Ja [73] / nein	nein
ProScreen	ja [9,74,75]	ja [76] / nein	nein
<b>Ansatz 2a: PSA-Screening vs. keine systematische Früherkennung</b>			
ERSPC Belgien	ja [20,36,77-86]	ja [16] <sup>a</sup> / nein	ja [61]
ERSPC Finnland	ja [17,20,36,77-101]		
ERSPC Frankreich	ja [21,36,77,80,81,83-85,89]		
ERSPC Italien	ja [20,36,77-86,89]		
ERSPC Niederlande	ja [18,20,22,36,77-86,89,97,102-109]		
ERSPC Schweden	ja [19,20,36,77-86,97,110-115]	ja [16,116] <sup>a</sup> / nein	
ERSPC Schweiz	ja [20,36,77-81,83-86,97]	ja [16] <sup>a</sup> / nein	
ERSPC Spanien	ja [20,36,77-81,83-86,89,117]		
PLCO	ja [15,118-131]	ja [132] / ja [132]	nein
PROBASE	ja [23,63,133-136]	ja [57] / nein	nein
Quebec	ja [13,62]	nein	nein
Stockholm	ja [14,137]	nein	nein
<b>Ansatz 2b und 3 [A2]: PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening</b>			
Göteborg-2	ja [11,37,70-72]	ja [73] / nein	nein
PRECISE	Ja [26,138,139]	ja [58] / nein	nein
PRECISION	ja [25,64]	ja [59] / nein	nein
STHLM3-MRI	ja [27,28,65,140-143]	ja [60,66] / nein	nein
<b>Ansatz 3 [A1]: Kurative Therapie vs. aktive Überwachung</b>			
Protect	ja [40,144-147]	ja [68,69] / nein	nein
<b>Ansatz 3 [A1]: Kurative Therapie vs. Abwarten</b>			
PIVOT	ja [41,148-157]	ja [67] / ja	nein
SPCG-4	ja [39,158-160]	nein	nein
a: Für alle ERSPC-Studien wurde ein gemeinsamer Studienregistereintrag angelegt. Da das niederländische National Trial Register (NTR) in den Overview of Medical Research in the Netherlands (OMON) aufgegangen ist, entspricht der für den IQWiG-Bericht S19-01 eingeschlossene Studienregistereintrag NTR156 dem Studienregistereintrag NL-OMON29632. MRT: Magnetresonanztomografie; PSA: prostataspezifisches Antigen			

### A3.1.6 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 18 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 18: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Dokumentart, ggf. Studienregister-ID, Zitat	Studientyp	Geplante Fallzahl	Status (ggf. geplantes Studienende)
<b>Vergleichende Interventionsstudien zum gesamten Screeningalgorithmus (Ansatz 1, 2 und 3 [A2])</b>				
<b>Ansatz 1</b>				
BROPCS	Studienregistereintrag, NCT05961514 [161]	RCT	30 000	unklar <sup>a</sup> (31.12.2024)
<b>Ansatz 2a</b>				
BROPCS	Studienregistereintrag, NCT05961514 [161]	RCT	30 000	unklar <sup>a</sup> (31.12.2024)
ChiCTR2500102254	Studienregistereintrag, ChiCTR2500102254 [32]	RCT	22 020	geplant (10.05.2036)
STHLM3-F/U	Designpublikation [30], Studienregistereintrag ISRCTN84445406 [31]	RCT	140 000	abgeschlossen (31.12.2014)
<b>Vergleichende Interventionsstudien im Anreicherungsdesign (Ansatz 2b und 3 [A2])</b>				
BROPCS	Studienregistereintrag, NCT05961514 [161]	RCT	30 000	unklar <sup>a</sup> (31.12.2024)
MRI_Screening	Studienregistereintrag, KCT0009346 [162]	RCT	60	unklar <sup>b</sup> (31.12.2025)
INSIGHT-PCa	Studienregistereinträge, NCT07398690 [34] KCT0010854 [33]	RCT	1432	laufend (31.12.2027)
SMART	Studienregistereintrag, NCT04685928 [29]	RCT	403	abgeschlossen (24.09.2024)
<p>a. Status der Studie im Register als „unknown“ bezeichnet. Aufgrund der geplanten Studienlaufzeit von nur 14 Monaten kann diese Studie keine Erkenntnisse zu langfristigen Screeningfolgen liefern und wird entsprechend im Bericht nicht weiter dargestellt.</p> <p>b. Laut Registereintrag sollte die Rekrutierung im Mai 2024 starten und die Studie im Oktober 2025 beendet werden. Es erfolgte seit mehr als 12 Monaten keine weitere Änderung des Eintrages. Aufgrund der geplanten Nachbeobachtungszeit von nur 6 Monaten kann diese Studie keine Erkenntnisse zu langfristigen Screeningfolgen liefern und wird entsprechend im Bericht nicht weiter dargestellt.</p> <p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>				

## **A3.2 Vergleichende Interventionsstudien zur Untersuchung von Screeningalgorithmen**

### **A3.2.1 Ansatz 1: Vergleichende Interventionsstudien zum Effekt des gesamten Screeningalgorithmus gegenüber keinem Screening**

#### **A3.2.1.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien**

##### **A3.2.1.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

Tabelle 19: Ansatz 1) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. kein Screening – Charakteristika der Studien

Studie	Studiendesign	Personenanzahl N	Intervention	Vergleich	Ort der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte <sup>a</sup>
Göteborg-2	RCT (Verhältnis Screeningarm 1 / 2 / 3 vs. kein Screening 1:1/2:1 <sup>b</sup> , Verhältnisse Screeningarme 1:1:1)	58 225	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Screeningarm 1: PSA (≥ 3 ng/ml) + ggf. MRT + Biopsie</li> <li>▪ Screeningarm 2: PSA (≥ 3 ng/ml) + ggf. MRT + ggf. Biopsie</li> <li>▪ Screeningarm 3: PSA (≥ 1,8 ng/ml) + ggf. MRT + ggf. Biopsie</li> </ul>	kein Screening	Schweden	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Beginn der Einladungen: 09/2015</li> <li>▪ Ende der Randomisierung: 01/2020</li> <li>▪ Erhebung der PCa-spezifischen Mortalität: Ende 2027</li> </ul>	<p><b>primär:</b> PCa (klinisch insignifikant)</p> <p><b>sekundär:</b> PCa-spezifische Mortalität, falsch-positive Screeningbefunde, unerwünschte Ereignisse</p>
ProScreen	RCT (Verhältnis Screening vs. kein Screening 1:3)	61 193	PSA + ggf. Kallikrein Risikoscore + ggf. MRT + ggf. Biopsie	kein Screening	Finnland	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Randomisierung: 02/2018–07/2020</li> <li>▪ Studienende geplant d. h. Erhebung primärer Endpunkt nach 15 Jahren</li> </ul>	<p><b>primär:</b> PCa-spezifische Mortalität</p> <p><b>sekundär:</b> Gesamt mortalität, unerwünschte Ereignisse</p>
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Die Randomisierung der Teilnehmer erfolgte zunächst im Verhältnis 1:1, später 2:1 in eine Screening- und eine Kontrollgruppe.</p> <p>c. MRT fand bei allen Personen mit PSA ≥ 3 ng/ml statt und wurde nicht zur Entscheidung, ob eine Biopsie durchgeführt wurde herangezogen. Eine systematische Biopsie wurde bei allen Personen mit PSA ≥ 3 ng/ml durchgeführt. Bei positivem MRT-Befund wurde zusätzlich eine gezielte Biopsie durchgeführt.</p> <p>MRT: Magnetresonanztomografie; N: Anzahl randomisierter Personen; ng: Nanogramm; PI-RADS: Prostate Imaging-Reporting and Data System; PCa: Prostatakarzinom; PSA: prostataspezifisches Antigen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>							

Tabelle 20: Ansatz 1) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. kein Screening – Ein- / Ausschlusskriterien für Personen in den Studien

<b>Studie</b>	<b>Wesentliche Einschlusskriterien</b>	<b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b>
Göteborg-2	▪ Alter: 50–60 Jahre	▪ früheres vorliegendes Prostatakarzinom
ProScreen	▪ Alter: 50–63 Jahre	▪ früheres vorliegendes Prostatakarzinom
MRT: Magnetresonanztomografie; PSA: prostataspezifisches Antigen		

Tabelle 21: Ansatz 1) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. kein Screening – Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	PSA-Tests		MRT-Rate vor Studienbeginn %	Biopsierate vor Studienbeginn %
			PSA-Wert [ng/ml] MW (SD)	PSA-Testrate vor Studienbeginn %		
<b>Göteborg-2</b>						
Screeninggruppe	38 775 <sup>a</sup>					
Screeningarm 2: PSA + ggf. MRT + ggf. Biopsie	k. A. <sup>b</sup>	56,2 <sup>c</sup> (52,9–59,8) <sup>d</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
kein Screening	19 450	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>ProScreen</b>						
Screening	15 201	57,3 (4,0)	0,94 <sup>c</sup> (0,58–1,67) <sup>d</sup>	44 <sup>e,g</sup>	k. A.	3 <sup>e</sup>
kein Screening	45 544	57,3 (4,0)	k. A.	49 <sup>f,g</sup>	k. A.	3 <sup>h</sup>
<p>a. In die gesamte Screeninggruppe (Screeningarme 1 + 2 + 3) wurden 38 775 Personen randomisiert. Von denen nahmen 19 733 Personen (46,7 %) an PSA-Testung teil und wurden auf die einzelnen Screeningarme randomisiert. Für die Bewertung des Ansatz 1 wurden die Ergebnisse zum Vergleich des Screeningarms 2 (PSA ≥ 3 ng/ml + ggf. MRT [zur Biopsieindikationstellung] + ggf. Biopsie) gegenüber der Kontrollgruppe ohne Screening herangezogen.</p> <p>b. Es liegt nur die Angabe vor, dass 6575 Personen in diesen Arm randomisiert wurden und an der ersten Screeningrunde (PSA-Test) teilnahmen.</p> <p>c. Median</p> <p>d. Interquartilsabstand</p> <p>e. Bezogen auf 6513 Männer, die im Rahmen der Umfrage geantwortet haben.</p> <p>f. Basierend auf 571 Antworten von 2009 Männern, die im Rahmen der Umfrage geantwortet haben.</p> <p>g. eigene Berechnung</p> <p>h. Basierend auf 569 Antworten von 2009 Männern, die im Rahmen der Umfrage geantwortet haben.</p> <p>k. A.: keine Angabe; MRT: Magnetresonanztomografie; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Personen; ng: Nanogramm; PSA: prostataspezifisches Antigen; SD: Standardabweichung</p>						

Tabelle 22: Ansatz 1) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. kein Screening – Screeningstrategie (mehreseitige Tabelle)

Studie	Screeningschritte und -tests Indikation für weiterführende Diagnostik / Tests	Anzahl Screening- runden	Abstand zwischen Screeningrunden	Art der MRT- Untersuchung	Art der Prostata- biopsie	Maximales Screening- alter
Göteborg-2	<p><b>Screeningarm 1:</b></p> <p><b>1. Screeningschritt: PSA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ bei PSA ≥ 3 ng/ml folgt</li> </ul> <p><b>2. Screeningschritt: MRT<sup>a</sup> + Biopsie (systematisch)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ bei PI-RADS-Score ≥ 3 folgt zusätzlich Biopsie (gezielt)</li> </ul> <p><b>Screeningarm 2:</b></p> <p><b>1. Screeningschritt: PSA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ bei PSA ≥ 3 ng/ml folgt</li> </ul> <p><b>2. Screeningschritt: MRT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ bei PI-RADS V2<sup>b</sup>-Score ≥ 3 folgt Biopsie (gezielt) + ggf. Biopsie (systematisch)</li> </ul> <p><b>Screeningarm 3</b></p> <p><b>1. Screeningschritt: PSA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ bei PSA ≥ 1,8 ng/ml folgt</li> </ul> <p><b>2. Screeningschritt: MRT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ bei PI-RADS V2<sup>b</sup>-Score ≥ 3 folgt Biopsie (gezielt) + ggf. Biopsie (systematisch)</li> </ul>	k. A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PSA ≤ 0,59 ng/ml: 8 Jahre</li> <li>▪ PSA 0,6–1,19 ng/ml: 4 Jahre</li> <li>▪ PSA ≥ 1,2 ng/ml: 2 Jahre<sup>c</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ biparametrische MRT (3T; T2w + DWI; ab Screeningrunde 2)</li> <li>▪ multiparametrische MRT (3T; T2w + DWI + DCE; nur in Screeningrunde 1)</li> </ul>	<p><b>Screeningarm 1:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ systematische TRUS-Biopsie (12 Stanzien)</li> <li>▪ ggf. gezielte Biopsie (3–4 Stanzien)<sup>d</sup></li> </ul> <p><b>Screeningarm 2/3:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ gezielte Biopsie (4 Stanzien)</li> <li>▪ ggf. systematische TRUS-Biopsie<sup>e</sup> (12 Stanzien)</li> </ul>	79 Jahre
ProScreen	<p><b>1. Screeningschritt: PSA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ bei PSA ≥ 3 ng/ml folgt</li> </ul> <p><b>2. Screeningschritt: Kallikrein Risikoscore</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ bei Kallikrein Risikoscore ≥ 7,5 % folgt</li> </ul> <p><b>3. Screeningschritt: MRT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ bei PI-RADS-Score ≥ 3 folgt Biopsie (gezielt)</li> </ul>	bis zu 5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PSA &lt; 1,5 ng/ml: 6 Jahre</li> <li>▪ PSA 1,5–3 ng/ml: 4 Jahre</li> <li>▪ PSA &gt; 3 ng/ml: 2 Jahre</li> </ul>	multiparametrische MRT	gezielte Fusions-Biopsie <sup>f</sup> (2–4 Stanzien)	69 Jahre <sup>g</sup>

Tabelle 22: Ansatz 1) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. kein Screening – Screeningstrategie (mehreseitige Tabelle)

Studie	Screeningschritte und -tests Indikation für weiterführende Diagnostik / Tests	Anzahl Screening- runden	Abstand zwischen Screeningrunden	Art der MRT- Untersuchung	Art der Prostata- biopsie	Maximales Screening- alter
<p>a. MRT nicht zur Indikationsstellung einer systematischen Biopsie herangezogen; diese war für alle Personen mit PSA <math>\geq 3</math> ng/ml vorgesehen. Bei einem PI-RADS-Score <math>\geq 3</math> sollte zusätzlich eine gezielte Biopsie stattfinden.</p> <p>b. ab Juni 2019 PI-RADS V2.1</p> <p>c. Ab Oktober 2016 wurde der Abstand der Screeningrunden für Teilnehmer der Screeningarme 1 und 2 mit einem PSA-Wert von 2,4 bis 2,99 von 1 Jahr auf 2 Jahre geändert.</p> <p>d. bei PI-RADS-Score <math>\geq 3</math></p> <p>e. bei positivem Befund in gezielter Biopsie oder PI-RADS 5 oder PSA <math>\geq 10</math> und PSA Dichte <math>\geq 0,1</math> ng/mL<sup>2</sup></p> <p>f. bei PI-RADS-Score <math>&lt; 3</math> aber PSA-Dichte <math>&gt; 0,15</math> ng/mL<sup>2</sup>: systematische Biopsie</p> <p>g. selbst berechnet aus Einschlusskriterium maximal 63 Jahre + 6 Jahre max. Screeningintervall (für PSA <math>&lt; 1,5</math> ng/ml)</p> <p>DCE: dynamic contrast-enhanced MRT; DWI: Diffusionsgewichtete Bildgebung; k. A.: keine Angabe; MRT: Magnetresonanztomografie; ng: Nanogramm; PI-RADS: Prostate Imaging-Reporting and Data System; PSA: prostataspezifisches Antigen; T: Tesla; T2w: T2-Wichtung; TRUS: transrektaler Ultraschall</p>						

Tabelle 23: Ansatz 1) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. kein Screening – Adhärenz

Studie Gruppe	N	Testrate			Personen mit mind. 1 Biopsie
		PSA-Testrate %	MRT-Rate <sup>a</sup> %	Biopsierate <sup>b</sup> %	
<b>Göteborg-2</b>					
Screeninggruppe gesamt	38 775 <sup>c</sup>	46,7 <sup>d</sup>	k. A.	k. A.	
Screeningarm 2: PSA + MRT + ggf. Biopsie	k. A. <sup>e</sup>	k. A. <sup>e</sup>	93,7 <sup>d</sup>	99,1 <sup>d</sup>	254 <sup>d</sup>
kein Screening	19 450	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>ProScreen</b>					
Screening	15 201	50,9	97	99,1	262
kein Screening	45 544	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<p>a. Personen mit positivem vorangegangenem Screeningbefund (PSA), die MRT erhalten haben.</p> <p>b. Personen mit positivem vorangegangenem Screeningbefund (MRT), die Biopsie erhalten haben.</p> <p>c. In die gesamte Screeninggruppe (Screeningarme 1 + 2 + 3) wurden 38 775 Personen randomisiert. Von denen nahmen 19 733 Personen (46,7 %) an PSA-Testung teil und wurden auf die einzelnen Screeningarme randomisiert. Für die Bewertung des Ansatz 1 wurden die Ergebnisse zum Vergleich des Screeningarms 2 (PSA ≥ 3 ng/ml + ggf. MRT [zur Biopsieindikationstellung] + ggf. Biopsie) gegenüber der Kontrollgruppe ohne Screening herangezogen.</p> <p>d. eigene Berechnung</p> <p>e. Es liegt nur die Angaben vor, dass 6575 Personen in diesen Arm randomisiert wurden und an der ersten Screeningrunde (PSA-Test) teilnahmen.</p> <p>k. A.: keine Angabe; MRT: Magnetresonanztomografie; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Personen; PSA: prostataspezifisches Antigen</p>					

### A3.2.1.1.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Die Einschätzung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials ist in der folgenden Tabelle 24 dargestellt.

Tabelle 24: Ansatz 1) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. kein Screening – Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Personen	Behandelnde Personen			
Göteborg-2	ja	ja	nein <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	nein <sup>c</sup>	ja	hoch
ProScreen	ja	unklar	nein <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	ja	ja	hoch

a. Personen in Kontrollarm wurden postalisch über ihre Teilnahme in einer Kontrollgruppe informiert.  
 b. Behandlungen in Studienarmen unterscheiden sich, daher keine Verblindung der behandelnden Personen möglich.  
 c. Es werden nicht zu allen im Studienprotokoll genannten Endpunkten Ergebnisse berichtet.  
 MRT: Magnetresonanztomografie; PSA: prostataspezifisches Antigen

### A3.2.1.2 Patientenrelevante Endpunkte

#### A3.2.1.2.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Das hohe endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial beider Studien mit verwertbaren Ergebnissen (siehe Tabelle 24) übertrug sich direkt auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. Aus diesem Grund erfolgte für diese Studien keine Bewertung endpunktspezifischer Kriterien.

#### A3.2.1.2.2 Mortalität

In den eingeschlossenen Studien wurden für die Endpunktkategorie Mortalität (z. B. zur Gesamtmortalität) keine Ergebnisse berichtet.

#### A3.2.1.2.3 Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome

In den eingeschlossenen Studien wurden für den Endpunkt Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome keine Ergebnisse berichtet.

#### A3.2.1.2.4 (Schwerwiegende) unerwünschten Ereignissen

Die Studie Göteborg-2 berichtet über 2 Personen mit Hospitalisation 30 Tage nach Prostatabiopsie: 1 Person hatte eine Harnwegsinfektion, 1 Person eine positive Urinkultur und Bluthochdruck.

#### A3.2.1.2.5 Überdiagnosen

Aufgrund der zu kurzen Nachbeobachtungszeit in Göteborg-2 und ProScreen sind aus den Studien keine Erkenntnisse zum Endpunkt Überdiagnosen abzuleiten.

#### A3.2.1.2.6 Falsch-positive Screeningbefunde

Tabelle 25: Ansatz 1) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. kein Screening – Ergebnisse der Studien zu falsch-positiven Screeningbefunden

Studie	Teilnehmer N	Durchgeführte Biopsien n	Falsch-positive Testergebnisse		
			n	Bezogen auf Screening- teilnehmer % <sup>a</sup>	Bezogen auf Personen mit Biopsie % <sup>a</sup>
Göteborg-2 <sup>b</sup>	6575	176	68	1,0	38,6
ProScreen <sup>b</sup>	7744	209	73	0,9	34,9

a. eigene Berechnung  
 b. nach der ersten Screeningrunde

MRT: Magnetresonanztomografie; n: Anzahl Personen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Personen; PSA: prostataspezifisches Antigen

#### A3.2.1.2.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den eingeschlossenen Studien wurden für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität keine Ergebnisse berichtet.

#### A3.2.1.2.8 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

In den eingeschlossenen Studien wurden keine spezifischen Ergebnisse zu Subgruppen oder Effektmodifikatoren über die relevante Zielpopulation hinaus berichtet.

#### A3.2.1.3 Ergänzende Zielgrößen

In Ergänzung zu Abschnitt A3.2.1.2 sind im Folgenden die Ergebnisse zu weiteren Zielgrößen dargestellt.

### A3.2.1.3.1 Klinisch signifikante Prostatakarzinome

Aus der Studie ProScreen lagen zum Vergleich zwischen einem PSA- / MRT-Screening und keinem Screening Ergebnisse zur Diagnose von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen (operationalisiert als Prostatakarzinome des Tumorgrads ISUP  $\geq 2$ ) vor.

#### Ergebnisse zu klinisch signifikanten Prostatakarzinomen

Tabelle 26: Ansatz 1) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. kein Screening – Ergebnisse der Studien zu klinisch signifikanten Prostatakarzinomen

Studie	PSA- / MRT-Screening			Kein Screening		Intervention vs. Vergleich			
	N	Davon klinisch signifikante Prostatakarzinome		N	Davon klinisch signifikante Prostatakarzinome		OR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
ProScreen <sup>c</sup>	Teilnehmer	15299	1,1	45544	0,6	1,82	[1,51; 2,21]	< 0,001	
	durchgeführte Biopsien	219	78,5	355	79,4	0,95	[0,63; 1,43]	0,810	

a. eigene Berechnung  
 b. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [163]  
 c. 1. Screeningrunde, Studie randomisierte im Verhältnis 1:3  
 k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomografie; n: Anzahl Personen mit Ereignis; N: Anzahl randomisierter Personen; OR: Odds Ratio; PSA: prostataspezifisches Antigen

### A3.2.2 Ansatz 2a: Qualitative Abschätzung des interessierenden Vergleichs – Studien zum Vergleich eines PSA-basierten Screenings gegenüber keiner spezifischen Früherkennung

#### A3.2.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Nachfolgend wird lediglich die neu identifizierte Studie PROBASE dargestellt. Charakteristika der Studien, die auch in dem IQWiG-Bericht S19-01 schon vorlagen, sind diesem Bericht zu entnehmen.

##### A3.2.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 27: Ansatz 2a) neue Studie zum Vergleich PSA-Screening vs. kein Screening – Charakteristika der Studie

Studie	Studiendesign	Personenzahl N	Intervention	Vergleich	Ort der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte <sup>a</sup>
<b>PROBASE</b>	RCT Verhältnis Intervention: Vergleich 1:1  Einverständnis- erklärung nach Randomisierung	46 642	PSA-Screening ab 45 Jahre + ggf. MRT <sup>b</sup> + ggf. gezielte und / oder systematische Biopsie	PSA-Screening ab 50 Jahre + ggf. MRT <sup>b</sup> + ggf. gezielte und / oder systematische Biopsie	Deutschland	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Randomisierung: 02/2014–12/2019</li> <li>▪ Studienende: 2034</li> </ul>	<b>primär:</b> PCa (metastasiert)  <b>sekundär:</b> gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
a. Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu für diese Nutzenbewertung relevanten verfügbaren Endpunkten. b. nicht zur Biopsieindikationsstellung herangezogen  MRT: Magnetresonanztomografie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Personen; PCa: Prostatakarzinom; PSA: prostataspezifisches Antigen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Tabelle 28: Ansatz 2a) neue Studie zum Vergleich PSA-Screening vs. kein Screening – Ein- / Ausschlusskriterien für Personen in der Studie

<b>Studie</b>	<b>Wesentliche Einschlusskriterien</b>	<b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b>
PROBASE	▪ Alter: 45 Jahre	▪ früheres vorliegendes Prostatakarzinom
MRT: Magnetresonanztomografie; PSA: prostataspezifisches Antigen		

Tabelle 29: Ansatz 2a) neue Studie zum Vergleich PSA-Screening vs. kein Screening – Charakterisierung der Population

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW [Minimum; Maximum]	PSA-Tests		MRT-Rate vor Studienbeginn %	Biopsierate vor Studienbeginn %
			PSA-Wert [ng/mL] MW (SD)	PSA-Testrate vor Studienbeginn %		
<b>PROBASE</b>						
Screening	23 301	45,5 [44,1; 47,0]	0,89 (k. A.)	15,9	k. A.	k. A.
kein Screening	23 194	45,5 [44,2; 47,1]	k. A.	15,7	k. A.	k. A.
k. A.: keine Angabe; MRT: Magnetresonanztomografie; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Personen; PSA: prostataspezifisches Antigen; SD: Standardabweichung						

Tabelle 30: Ansatz 2a) neue Studie zum Vergleich PSA-Screening vs. kein Screening – Screeningstrategie

Studie	Screeningschritte und -tests Indikation für weiterführende Diagnostik / Tests	Anzahl Screening- runden	Abstand zwischen Screeningrunden	Art der MRT- Untersuchung	Art der Prostata- biopsie	Maximales Screeningalter
PROBASE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Screening-Arm 1: PSA-Screening ab 45 Jahre</b></li> <li>▪ <b>Screening-Arm 2: PSA-Screening ab 50 Jahre</b></li>   <li>▪ <b>1. Screeningschritt: PSA</b> (beide Screeningarme)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ bei PSA: <math>\geq 3</math> ng/ml folgt</li> </ul> </li> <li>▪ <b>weiterführende Diagnostik: MRT</b> (beide Screeningarme; optional<sup>a</sup>)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ bei PI-RADS V2<sup>b</sup>-Score <math>\geq 3</math> folgte</li> </ul> </li> <li>▪ <b>weiterführende Diagnostik: Biopsie</b> (beide Screeningarme)</li> </ul>	bis zu 7	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PSA &lt; 1,5 ng/ml: 5 Jahre</li> <li>▪ PSA 1,5– 2,99 ng/ml: 2 Jahre</li> </ul>	▪ multipara- metrische MRT	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ systematische Biopsie (12–18 Stanzen)</li> <li>▪ ggf. zusätzlich gezielte Fusions- MRT</li> </ul>	▪ 60 Jahre
a. nicht zur Biopsieindikationsstellung herangezogen b. ab Juni 2019 Pi-RADS V2.1 MRT: Magnetresonanztomografie; PI-RADS: Prostata Imaging-Reporting and Data System; PC: Prostatakarzinom; PSA: prostataspezifisches Antigen						

Tabelle 31: Ansatz 2a) neue Studie zum Vergleich PSA-Screening vs. kein Screening – Adhärenz

Studie Gruppe	N	Testrate			Personen mit mind. 1 Biopsie <sup>c</sup>
		PSA-Testrate %	MRT-Rate <sup>a</sup> %	Biopsierate <sup>b</sup> %	
<b>PROBASE</b>					
Screening	23301	88 <sup>d</sup>	79,0 <sup>e</sup>	63,6	320
kein Screening	23194	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<p>a. Personen mit positivem vorangegangenem Screeningbefund (PSA), die MRT erhalten haben.</p> <p>b. Personen mit positivem vorangegangenem Screeningbefund, die Biopsie erhalten haben.</p> <p>c. Personen mit einem positiven Screeningbefund, die biopsiert wurden.</p> <p>d. in der ersten Screeningrunde</p> <p>e. Bei positivem PSA-Test wurde im Rahmen einer weiteren Teilstudie eine MRT-Untersuchung vor der Biopsie angeboten. Die Indikationsstellung für die Biopsie erfolgte jedoch allein auf Basis des PSA-Tests.</p> <p>k. A.: keine Angaben; MRT: Magnetresonanztomografie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; PSA: prostataspezifisches Antigen</p>					

#### **A3.2.2.1.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials**

Aus den in Abschnitt 4.2.2 genannten Gründen wird hier kein Verzerrungspotenzial dargestellt.

#### **A3.2.2.2 Patientenrelevante Endpunkte**

Aus den in Abschnitt 4.2.2 genannten Gründen werden hier keine Ergebnisse dargestellt.

### **A3.2.3 Ansatz 2b: Qualitative Abschätzung des interessierenden Vergleichs – Vergleich eines Screeningalgorithmus aus PSA-Test und MRT-Diagnostik gegenüber einem alleinigen PSA-Screening**

#### **A3.2.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien**

##### **A3.2.3.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

Tabelle 32: Ansatz 2b) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening – Charakteristika der Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Personenzahl N	Intervention	Vergleich	Ort der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte <sup>a</sup>
Göteborg-2	RCT (Verhältnis Screeningarm 2 vs. Screeningarm 1 1:1)	13 153	PSA (≥ 3 ng/ml) + ggf. MRT + ggf. Biopsie	PSA (≥ 3 ng/ml) + ggf. MRT + Biopsie <sup>b</sup>	Schweden	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Beginn der Einladungen: 09/2015</li> <li>▪ Ende der Randomisierung 01/2020</li> <li>▪ Erhebung des primären Endpunkts bis 2032</li> </ul>	<p><b>primär:</b> PCa (nicht klinisch signifikant)</p> <p><b>sekundär:</b> unerwünschte Ereignisse, falsch-positive Screeningbefunde</p>
PRECISE <sup>c</sup>	RCT (Verhältnis Screeningarm vs. Kontrollarm 1:1)	453	MRT + ggf. gezielte Biopsie	systematische Biopsie	Kanada	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Randomisierung: 04/2017–11/2019</li> <li>▪ Nachbeobachtungsdauer: 2 Jahre</li> </ul>	<p><b>primär:</b> PCa (klinisch signifikant)</p> <p><b>sekundär:</b> Gesundheitszustand, falsch-positive Screeningbefunde, unerwünschte Ereignisse</p>
PRECISION <sup>c</sup>	RCT (Verhältnis Screeningarm vs. Kontrollarm 1:1)	500	MRT + ggf. gezielte Biopsie	systematische Biopsie	Finnland, Argentinien, Italien, USA, Vereinigtes Königreich, Deutschland, Niederlande, Frankreich, Kanada, Belgien, Schweiz	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Randomisierung: 02/2016–08/2017</li> <li>▪ Studiendauer: 6 Wochen</li> </ul>	<p><b>primär:</b> PCa (klinisch signifikant)</p> <p><b>sekundär:</b> Gesundheitszustand, falsch-positive Screeningbefunde, unerwünschte Ereignisse</p>

Tabelle 32: Ansatz 2b) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening – Charakteristika der Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Personenzahl N	Intervention	Vergleich	Ort der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte <sup>a</sup>
STHLM3-MRI <sup>c</sup>	RCT (Verhältnis Screeningarm vs. Kontrollarm 3:2)	2293	MRT + ggf. gezielte und / oder systematische Biopsie	systematische Biopsie	Schweden	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Versand der Einladungen: 02/2018–03/2020</li> <li>▪ Studiendauer: 10 Wochen</li> </ul>	<p><b>primär:</b> PCa (klinisch signifikant)</p> <p><b>sekundär:</b> unerwünschte Ereignisse, falsch-positive Screeningbefunde</p>
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. MRT erfolgte bei allen Personen mit PSA ≥ 3 ng/ml und wurde nicht zur Entscheidung, ob eine Biopsie durchgeführt wird, herangezogen. Eine systematische Biopsie wurde bei allen Personen mit PSA ≥ 3 ng/ml durchgeführt. Bei positivem MRT-Befund wurde zusätzlich eine gezielte Biopsie durchgeführt.</p> <p>c. Studien im Anreicherungsdesign mit Personen, bei denen bereits ein erhöhtes Risiko für ein Prostatakarzinom bestand.</p> <p>MRT: Magnetresonanztomografie; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; ng: Nanogramm; PCa: Prostatakarzinom; PI-RADS: Prostate Imaging-Reporting and Data System; PSA: prostataspezifisches Antigen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>							

Tabelle 33: Ansatz 2b) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening – Ein- / Ausschlusskriterien für Personen in den Studien

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Göteborg-2	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: 50–60 Jahre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ früheres vorliegendes Prostatakarzinom</li> </ul>
PRECISE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: min. 18 Jahre</li> <li>▪ Verdacht auf Prostatakarzinom (<math>\geq 5\%</math> Risiko für ein Gleason <math>\geq 7</math> Karzinom gemäß PCPTRC 2.0)</li> <li>▪ PSA <math>\leq 20</math> ng/ml</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ früheres vorliegendes Prostatakarzinom</li> <li>▪ frühere Prostatabiopsie</li> </ul>
PRECISION	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: min. 18 Jahre</li> <li>▪ Verdacht auf Prostatakarzinom (erhöhter PSA-Wert und / oder auffällige DRU)</li> <li>▪ PSA <math>\leq 20</math> ng/ml</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ früheres vorliegendes Prostatakarzinom</li> <li>▪ frühere Prostatabiopsie</li> </ul>
STHLM3-MRI	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter: 50–74 Jahre</li> <li>▪ Verdacht auf Prostatakarzinom (erhöhter PSA-Wert oder erhöhter Stockholm3-Wert)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ früheres vorliegendes Prostatakarzinom</li> <li>▪ schwerwiegende Erkrankung (wie Demenz)</li> </ul>

DRU: Digital-rektale Untersuchung; MRT: Magnetresonanztomografie; ng: Nanogramm; PCa: Prostatakarzinom; PCPTRC: Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator; PSA: prostataspezifisches Antigen

Tabelle 34: Ansatz 2b) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening – Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrsseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	PSA-Tests		MRT-Rate vor Studienbeginn %	Biopsierate vor Studienbeginn %
			PSA-Wert [ng/mL] MW (SD)	PSA-Testrate vor Studienbeginn %		
<b>Göteborg-2</b>						
Screeninggruppe	38 775 <sup>a</sup>					
Screeningarm 2: PSA + ggf. MRT + ggf. Biopsie	k. A. <sup>b</sup>	56,2 <sup>c</sup> (52,9–59,8) <sup>d</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Screeningarm 1: PSA + ggf. MRT + ggf. Biopsie <sup>e</sup>	k. A. <sup>f</sup>	56,0 <sup>c</sup> (52,9–59,8) <sup>d</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>PRECISE</b>						
MRT + ggf. Biopsie	227	65,3 (7,6)	7,5 (3,6)	k. A.	k. A.	k. A.
Biopsie	226	64,5 (8,8)	6,8 (3)	k. A.	k. A.	k. A.
<b>PRECISION</b>						
MRT + ggf. Biopsie	252	64,4 (7,5)	6,8 <sup>c</sup> (5,2–9,4) <sup>g</sup>	k. A. <sup>h</sup>	k. A.	k. A.
Biopsie	248	64,5 (8)	6,5 <sup>c</sup> (5,1–8,7) <sup>g</sup>	k. A. <sup>h</sup>	k. A.	k. A.
<b>STHLM3-MRI<sup>i</sup></b>						
MRT + ggf. Biopsie	929	66 <sup>c</sup> (61–71) <sup>d</sup>	4,25 <sup>c</sup> (3,5–5,9) <sup>d</sup>	k. A. <sup>h</sup>	k. A.	17 <sup>j</sup>
Biopsie	603	66 <sup>c</sup> (61–71) <sup>d</sup>	4,29 <sup>c</sup> (3,5–5,6) <sup>d</sup>	k. A. <sup>h</sup>	k. A.	16 <sup>k</sup>

Tabelle 34: Ansatz 2b) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening – Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrsseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	PSA-Tests		MRT-Rate vor Studienbeginn %	Biopsierate vor Studienbeginn %
			PSA-Wert [ng/mL] MW (SD)	PSA-Testrate vor Studienbeginn %		
<p>a. In die gesamte Screeninggruppe (Screeningarme 1+2+3) wurden 38 775 Personen randomisiert. Von denen nahmen 19 733 Personen (46,7 %) an PSA-Testung teil und wurden auf die einzelnen Screeningarme randomisiert. In dieser Tabelle werden die für den Ansatz 2b relevanten Screeningarme 2 und 1 dargestellt.</p> <p>b. Es liegt nur die Angabe vor, dass 6575 Personen in diesen Arm randomisiert wurden und an der ersten Screeningrunde (PSA-Test) teilnahmen.</p> <p>c. Median</p> <p>d. Interquartilsabstand</p> <p>e. In Screeningarm 1 wird die MRT nicht zur Biopsieindikationstellung herangezogen, die Biopsie findet verblindet gegenüber dem MRT-Ergebnis statt.</p> <p>f. Es liegt nur die Angaben vor, dass 6578 Personen in diesen Arm randomisiert wurden und an der ersten Screeningrunde (PSA-Test) teilnahmen.</p> <p>g. Minimum; Maximum</p> <p>h. Erhöhter PSA-Wert war Einschlusskriterium.</p> <p>i. Umfasst nur die Personen, die wegen erhöhtem PSA-Wert in die Studie aufgenommen wurden.</p> <p>j. Es fehlen Angaben für 3 % der Personen der Gruppe.</p> <p>k. Es fehlen Angaben für 4 % der Personen der Gruppe.</p> <p>k. A.: keine Angaben; MRT: Magnetresonanztomografie; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Personen; ng/mL: Nanogramm pro Milliliter; PI-RADS: Prostate Imaging-Reporting and Data System; PSA: prostataspezifisches Antigen; SD: Standardabweichung</p>						

Tabelle 35: Ansatz 2b) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening – Screeningstrategie (mehrseitige Tabelle)

Studie	Screeningschritte und -tests Indikation für weiterführende Diagnostik / Tests	Anzahl Screeningrunden	Abstand zwischen Screeningrunden	Art der MRT-Untersuchung	Art der Prostata-biopsie	Maximales Screeningalter
Göteborg-2	<p><b>Screeningarm 1:</b></p> <p><b>1. Screeningschritt: PSA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ bei PSA ≥ 3 ng/ml folgt</li> </ul> <p><b>2. Screeningschritt: MRTa (systematisch)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ bei PI-RADS-Score ≥ 3 folgt zusätzlich Biopsie (gezielt)</li> </ul> <p><b>Screeningarm 2:</b></p> <p><b>1. Screeningschritt: PSA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ bei PSA ≥ 3 ng/ml folgt</li> </ul> <p><b>2. Screeningschritt: MRT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ bei PI-RADS-V2<sup>b</sup>-Score ≥ 3 folgt Biopsie (gezielt) + ggf. Biopsie (systematisch)</li> </ul> <p><b>Screeningarm 3</b></p> <p><b>1. Screeningschritt: PSA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ bei PSA ≥ 1,8 ng/ml folgt</li> </ul> <p><b>2. Screeningschritt: MRT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ bei PI-RADS-V2<sup>b</sup>-Score ≥ 3 folgt Biopsie (gezielt) + ggf. Biopsie (systematisch)</li> </ul>	k. A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PSA ≤ 0,59 ng/ml: 8 Jahre</li> <li>▪ PSA 0,6–1,19 ng/ml: 4 Jahre</li> <li>▪ PSA ≥ 1,2 ng/ml: 2 Jahre<sup>c</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ biparametrische MRT (3T; T2w + DWI; ab Screeningrunde 2)</li> <li>▪ multiparametrische MRT (3T; T2w + DWI + DCE; nur in Screeningrunde 1)</li> </ul>	<p><b>Screeningarm 1:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ systematische TRUS-Biopsie (12 Stenzen)</li> <li>▪ ggf. gezielte Biopsie (3–4 Stenzen)<sup>d</sup></li> </ul> <p><b>Screeningarm 2/3:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ gezielte Biopsie (4 Stenzen)</li> <li>▪ ggf. systematische TRUS-Biopsie<sup>e</sup> (12 Stenzen)</li> </ul>	79 Jahre

Tabelle 35: Ansatz 2b) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening – Screeningstrategie (mehrseitige Tabelle)

Studie	Screeningschritte und -tests Indikation für weiterführende Diagnostik / Tests	Anzahl Screeningrunden	Abstand zwischen Screeningrunden	Art der MRT-Untersuchung	Art der Prostatabiopsie	Maximales Screeningalter
PRECISE <sup>f</sup>	<p><b>Screeningarm:</b></p> <p><b>1. Screeningschritt: MRT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ bei PI-RADS-V2-Score <math>\geq 3</math> folgt Biopsie (gezielt)</li> </ul> <p><b>Kontrollarm:</b> Biopsie (systematisch)</p>	2	2 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ multiparametrische MRT (T2w+DWI+DCE, 3T)</li> </ul>	<p><b>Screeningarm:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ gezielte MRT-gestützte Fusions-Biopsie (4 Stenzen, max. 3 Regionen)</li> </ul> <p><b>Kontrollarm:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ systematische TRUS-Biopsie (12 Stenzen)</li> </ul>	k. A.
PRECISION <sup>f</sup>	<p><b>Screeningarm:</b></p> <p><b>1. Screeningschritt: MRT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ bei PI-RADS-V2-Score <math>\geq 3</math> folgt Biopsie (gezielt)</li> </ul> <p><b>Kontrollarm:</b> Biopsie (systematisch)</p>	1	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ multiparametrische MRT (T2w + DWI + DCE; 1,5T und 3T)</li> </ul>	<p><b>Screeningarm:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ gezielte MRT-gestützte Biopsie (max. 4 Stenzen, max. 3 Regionen)</li> </ul> <p><b>Kontrollarm:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ systematische TRUS-Biopsie (12 Stenzen)</li> </ul>	k.A.

Tabelle 35: Ansatz 2b) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening – Screeningstrategie (mehrseitige Tabelle)

Studie	Screeningschritte und -tests Indikation für weiterführende Diagnostik / Tests	Anzahl Screeningrunden	Abstand zwischen Screeningrunden	Art der MRT-Untersuchung	Art der Prostata-biopsie	Maximales Screeningalter
STHLM3-MRI <sup>f</sup>	<p><b>Screeningarm:</b></p> <p><b>1. Screeningschritt: MRT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ bei PI-RADS-V2/2.1-Score <math>\geq 3</math> folgt Biopsie (gezielt und anschließend systematisch)</li> <li>▫ bei negativem MRT (PI-RADS-V2/2.1-Score <math>&lt; 3</math>) aber Stockholm3 Test <math>\geq 25\%</math> folgt Biopsie (systematisch)</li> </ul> <p><b>Kontrollarm:</b> Biopsie (systematisch)</p>	1	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ multiparametrische MRT (1,5T und 3T; T2w + T1w + DWI)</li> </ul>	<p><b>Screeningarm:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ gezielte MRT-gestützte Fusions-Biopsie (3-4 Stanzen) und anschließend systematische Biopsie (10-12 Stanzen)</li> </ul> <p><b>Kontrollarm:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ systematische Biopsie (10-12 Stanzen)</li> </ul>	74 Jahre
<p>a. MRT nicht zur Indikationsstellung einer systematischen Biopsie herangezogen; diese war für alle Personen mit PSA <math>\geq 3</math> ng/ml vorgesehen. Bei einem PI-RADS-Score <math>\geq 3</math> sollte zusätzlich eine gezielte Biopsie stattfinden.</p> <p>b. ab Juni 2019 PI-RADS V2.1</p> <p>c. Ab Oktober 2016 wurde der Abstand der Screeningrunden für Teilnehmer der Screeningarme 1 und 2 mit einem PSA-Wert von 2,4 bis 2,99 von 1 Jahr auf 2 Jahre geändert.</p> <p>d. Bei PI-RADS-Score <math>\geq 3</math> wird diese zusätzlich durchgeführt.</p> <p>e. bei positivem Befund in gezielter Biopsie oder PI-RADS 5 oder PSA <math>\geq 10</math> und PSA Dichte <math>\geq 0,1</math> ng/mL<sup>2</sup></p> <p>f. Studien im Anreicherungsdesign mit Personen, bei denen bereits ein erhöhtes Risiko für ein Prostatakarzinom bestand.</p> <p>DCE: dynamic contrast-enhanced MRT; DWI: Diffusionsgewichtete Bildgebung; k. A.: keine Angabe; MRT: Magnetresonanztomografie; ng: Nanogramm; PI-RADS: Prostate Imaging-Reporting and Data System; PSA: prostataspezifisches Antigen; T: Tesla; T1w: T1-Wichtung; T2w: T2-Wichtung; TRUS: transrektaler Ultraschall</p>						

Tabelle 36: Ansatz 2b) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening – Adhärenz (mehrseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N	Testrate			Personen mit mind. 1 Biopsie <sup>c</sup>
		PSA-Testrate %	MRT-Rate <sup>a</sup> %	Biopsierate <sup>b</sup> %	
<b>Göteborg-2</b>					
Screeninggruppe gesamt	38 775 <sup>d</sup>	46,7 <sup>e</sup>			
Screeningarm 2: PSA + ggf. MRT + ggf. Biopsie	k. A. <sup>f</sup>	k. A. <sup>f</sup>	93,7 <sup>e</sup>	99,1 <sup>e</sup>	254 <sup>e</sup>
Screeningarm 1: PSA + ggf. MRT + Biopsie <sup>g</sup>	k. A. <sup>h</sup>	k. A. <sup>h</sup>	94,7 <sup>e</sup>	85,8 <sup>e</sup>	588 <sup>e</sup>
<b>PRECISE<sup>i</sup></b>					
MRT + ggf. Biopsie	227	k. A. <sup>j</sup>	97,4 <sup>e</sup>	98,6 <sup>e</sup>	136
Biopsie	226	k. A. <sup>j</sup>	k. A.	89,4 <sup>e</sup>	202
<b>PRECISION</b>					
MRT + ggf. Biopsie	252	k. A. <sup>k</sup>	95,2 <sup>e</sup>	69,0 <sup>e</sup>	174
Biopsie	248	k. A. <sup>k</sup>	2,4 <sup>e</sup>	91,9 <sup>e</sup>	232
<b>STHLM3-MRI<sup>l</sup></b>					
MRT + ggf. Biopsie	929	k. A. <sup>k</sup>	91,1 <sup>e</sup>	36	338
Biopsie	603	k. A. <sup>k</sup>	0	72,5 <sup>e</sup>	437

Tabelle 36: Ansatz 2b) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening – Adhärenz (mehrsseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N	Testrate			Personen mit mind. 1 Biopsie <sup>c</sup>
		PSA-Testrate %	MRT-Rate <sup>a</sup> %	Biopsierate <sup>b</sup> %	
<p>a. Personen mit positivem vorangegangenen Screeningbefund (PSA), die MRT erhalten haben.</p> <p>b. Personen mit positivem vorangegangenen Screeningbefund, die Biopsie erhalten haben.</p> <p>c. Personen mit einem positiven Screeningbefund, die biopsiert wurden.</p> <p>d. In die gesamte Screeninggruppe (Screeningarme 1+2+3) wurden 38 775 Personen randomisiert. Von denen nahmen 19 733 Personen (46,7 %) an PSA-Testung teil und wurden auf die einzelnen Screeningarme randomisiert. In dieser Tabelle werden die für den Ansatz 2b relevanten Screeningarme 2 und 1 dargestellt.</p> <p>e. eigene Berechnung</p> <p>f. Es liegt nur die Angabe vor, dass 6575 Personen in diesen Arm randomisiert wurden und an der ersten Screeningrunde (PSA-Test) teilnahmen.</p> <p>g. In Screeningarm 1 wird die MRT nicht zur Biopsieindikationstellung herangezogen, die Biopsie findet verblindet zum MRT-Ergebnis statt.</p> <p>h. Es liegen nur Angaben für die 5994 Personen vor, die in diesen Arm randomisiert wurden und an der ersten Screeningrunde (PSA-Test) teilnahmen.</p> <p>i. In der ersten Screeningrunde</p> <p>j. PSA-Test nicht Teil der Studie</p> <p>k. Erhöhter PSA-Wert war Einschlusskriterium. Daher wird die PSA-Testrate hier nicht dargestellt.</p> <p>l. Umfasst nur die Personen, die wegen erhöhtem PSA-Wert in die Studie aufgenommen wurden.</p> <p>k. A.: keine Angabe; MRT: Magnetresonanztomografie; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Personen; PSA: prostataspezifisches Antigen; SD: Standardabweichung; vs.: versus</p>					

### A3.2.3.1.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Die Einschätzung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials ist in der folgenden Tabelle 37 dargestellt.

Tabelle 37: Ansatz 2b) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening – Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Personen	Behandelnde Personen			
Göteborg-2	ja	ja	ja	nein <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	ja	hoch
PRECISE	ja	ja	nein <sup>c</sup>	nein <sup>a</sup>	ja	nein	niedrig
PRECISION	ja	ja	nein <sup>c</sup>	nein <sup>a</sup>	ja	ja	niedrig
STHLM3-MRI	ja	ja	nein <sup>c</sup>	nein <sup>a</sup>	ja	ja	niedrig
a. Behandlungen in Studienarmen unterscheiden sich, daher keine Verblindung der behandelnden Personen möglich. b. Es werden nicht zu allen im Studienprotokoll genannten Endpunkte Ergebnisse berichtet. c: Personen können nicht verblindet werden. MRT: Magnetresonanztomografie; PSA: prostataspezifisches Antigen							

### A3.2.3.2 Patientenrelevante Endpunkte

#### A3.2.3.2.1 Mortalität

In den eingeschlossenen Studien wurden für die Endpunktkategorie Mortalität (z. B. zur Gesamtmortalität) keine Ergebnisse berichtet.

#### A3.2.3.2.2 Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome

In den eingeschlossenen Studien wurden für den Endpunkt Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome keine Ergebnisse berichtet.

### A3.2.3.2.3 Gesundheitszustand

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesundheitszustand

Tabelle 38: Ansatz 2b) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening – Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
PRECISE	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch
PRECISION	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch

EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; ITT: Intention to treat; MRT: Magnetresonanztomografie; PSA: prostataspezifisches Antigen; VAS: visuelle Analogskala

**Ergebnisse zum Gesundheitszustand**

Tabelle 39: Ansatz 2b) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening – Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand

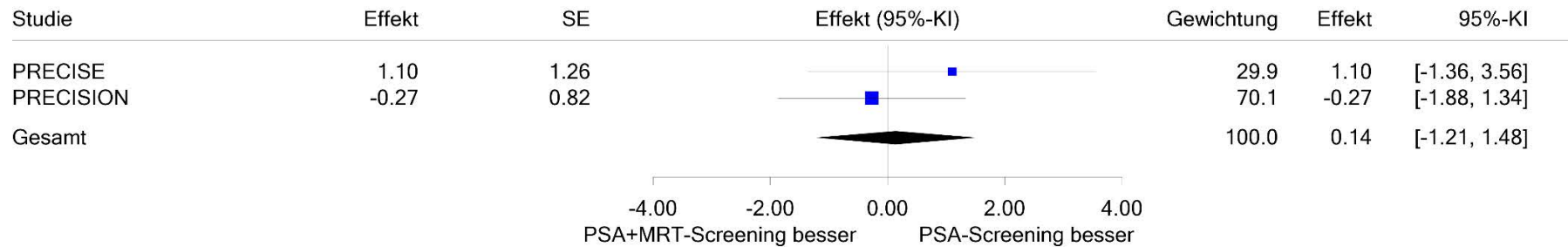
Studie	Instrument	Zeitpunkt	PSA- / MRT-Screening		PSA-Screening		Intervention vs. Vergleich				
			N	Messwerte zum Zeitpunkt		N	Messwerte zum Zeitpunkt		MWD	[95 %-KI]	p-Wert
				MW	SD		MW	SD			
<b>PRECISE</b>	EQ-5D VAS	30 Tage post-Biopsie	175	85,8	11,2	167	84,7	11,9	1,10 <sup>a</sup>	[-1,36; 3,56] <sup>a</sup>	0,379 <sup>b</sup>
<b>PRECISION</b>	EQ-5D VAS	30 Tage post-Biopsie	200 <sup>c</sup>	84,6	11,9	192 <sup>c</sup>	85,7	10,3	-0,27 <sup>d</sup>	[-1,88; 1,33]	0,74

a. eigene Berechnung  
 b. eigene Berechnung, t-Test  
 c. Anzahl Personen mit Messwert zum Zeitpunkt 30 Tage Post-Treatment. Die Anzahl Personen, die in die Berechnung der Effektschätzung eingehen, kann davon abweichen.  
 d. gemischtes lineares Modell mit Messwiederholungen (MMRM) mit Adjustierung für Baseline

EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomografie; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Zahl der Personen in der Auswertung aus ITT-Population; PSA: prostataspezifisches Antigen; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

**Metanalyse**

PSA+MRT-Screening vs. PSA-Screening  
 EQ-5D VAS  
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität:  $Q=0.84$ ,  $df=1$ ,  $p=0.361$ ,  $I^2=0\%$

Gesamteffekt:  $Z\text{-Score}=0.20$ ,  $p=0.839$

Abbildung 4: Forest Plot zum Endpunkt Gesundheitszustand

### A3.2.3.2.4 (Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen

Tabelle 40: Ansatz 2b) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening – Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Göteborg-2	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
PRECISE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
PRECISION	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
STHLM3-MRI	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; MRT: Magnetresonanztomografie; n. b.: nicht bewertet; PSA: prostataspezifisches Antigen						

**Ergebnisse zu (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen**

Tabelle 41: Ansatz 2b) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening – Ergebnisse zum Endpunkt (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

Studie	(Schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis <sup>a</sup>	PSA- / MRT-Screening		PSA-Screening		Intervention vs. Vergleich		
		N	Ereignisse n	N	Ereignisse n	OR <sup>b</sup>	[95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
<b>Göteborg-2</b>	Hospitalisation aufgrund Komplikationen	254 <sup>d</sup>	2 <sup>e</sup>	588 <sup>d</sup>	3 <sup>f</sup>	1,55	[0,26; 9,32]	0,755
<b>PRECISE</b>	Anzahl Personen mit min. 1 UE	227	89 <sup>g</sup>	226	145 <sup>g</sup>	0,36	[0,25; 0,53]	< 0.001
	Anzahl Personen mit min. 1 UE des Schweregrads ≥ 3		8 <sup>h</sup>		10 <sup>i</sup>	0,79	[0,31; 2,04]	0,683
	Tod		2		0	5,02	[0,24; 105,20]	0,212
<b>PRECISION</b>	Anzahl schwerwiegende UEs	252	4 <sup>j</sup>	248	5 <sup>j</sup>	k	k	k
	Anzahl UEs		2 <sup>j</sup>		3 <sup>j</sup>	k	k	k
	davon Tod		1 <sup>l</sup>		0	2,96	[0,12; 73,11]	0,515
<b>STHLM3-MRI</b>	Hospitalisation	929	13	603	17	0,49	[0,24; 1,01]	0,052
	Infektion		20		23	0,55	[0,30; 1,02]	0,055
	Tod		0		0			

a. 30 Tage nach Biopsie  
 b. eigene Berechnung  
 c. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [163]  
 d. Abgebildet sind Personen mit Biopsie.  
 e. Bei 1 Person erfolgte die Hospitalisation aufgrund einer Harnwegsinfektion, bei 1 Person aufgrund einer positiven Urinkultur und Bluthochdruck.  
 f. Die Hospitalisation erfolgte bei allen Personen aufgrund einer Harnwegsinfektion.  
 g. Häufigste UE in beiden Gruppen betrafen Blut im Sperma, Blut im Urin, Blut im Stuhl sowie Schmerzen.  
 h. UEs des Schweregrads ≥ 3 betrafen u. a. erektile Dysfunktion, Harnwegsinfektion und eine Sepsis.  
 i. UEs des Schweregrads ≥ 3 betrafen u. a. Blut im Urin, Harnwegsinfektion und Sepsis.  
 j. PRECISION berichtet summarisch über Anzahl von SUEs und UEs, ordnet aber die aufgeführten Einzelereignisse (Sepsis, Blut im Urin, Prostatitis, Müdigkeit, Erkältungssymptome, Myokardinfarkt, Lungenembolie und Tod) nicht als SUE oder UE ein.  
 k. Nicht berechenbar, da es sich um die Anzahl Ereignisse handelt, nicht um die Anzahl Personen mit Ereignis.  
 l. infolge einer Lungenmetastasierung eines bekannten Plattenepithelkarzinoms

KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomografie; N: Anzahl randomisierter Personen; n: Anzahl Personen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PSA: prostataspezifisches Antigen; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

### A3.2.3.2.5 Überdiagnosen

Für den Endpunkt Überdiagnosen waren die Daten nicht für die Nutzenbewertung verwertbar.

### A3.2.3.2.6 Falsch-positive Screeningbefunde

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu falsch-positivem Screeningbefunden

Tabelle 42: Ansatz 2b) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening – Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Falsch-positive Screeningbefunde

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Göteborg-2	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
PRECISE	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch
PRECISION	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
STHLM3-MRI	niedrig	unklar	ja	ja	ja	niedrig

ITT: Intention to treat; MRT: Magnetresonanztomografie; n. b.: nicht bewertet; PSA: prostataspezifisches Antigen

**Ergebnisse zu falsch-positiven Screeningbefunden**

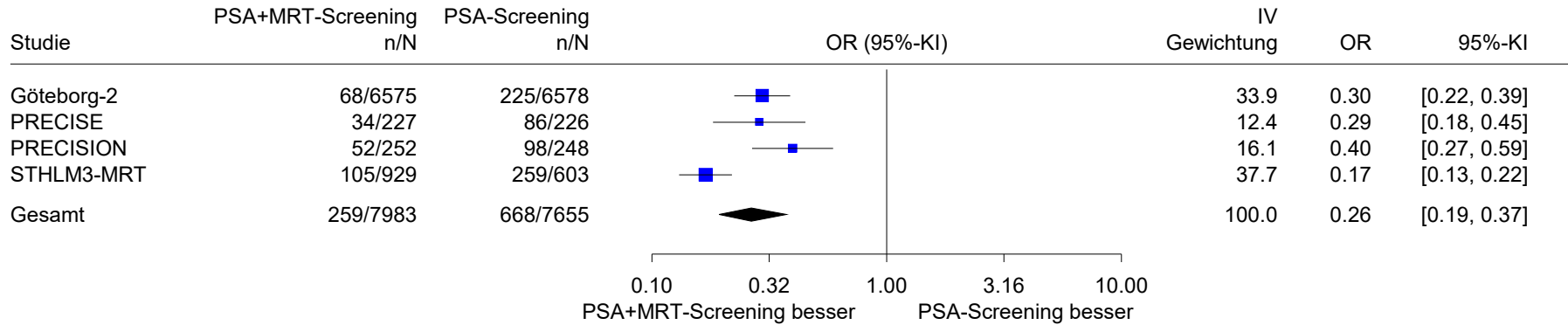
Tabelle 43: Ansatz 2b) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening – Ergebnisse zu falsch-positiven Screeningbefunden (jeweils erste Screeningrunde)

Studie		PSA- / MRT-Screening			PSA-Screening			Intervention vs. Vergleich		
		N	Falsch-positiv Testergebnisse		N	Falsch-positiv Testergebnisse		OR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
			n	%		n	%			
<b>Göteborg-2</b>	Teilnehmer	6575		1,0	6578		3,4	0,30	[0,22; 0,39]	< 0,001
	Personen mit Biopsie	176	68 <sup>a</sup>	38,6	384	225 <sup>a</sup>	58,6	0,44	[0,31; 0,64]	< 0,001
<b>PRECISE</b>	Teilnehmer	227		15,0	226		38,1	0,29	[0,18; 0,45]	< 0,001
	Personen mit Biopsie	136	34	25,0	202	86	42,6	0,45	[0,28; 0,73]	< 0,001
<b>PRECISION</b>	Teilnehmer	252		20,6	248		39,5	0,40	[0,27; 0,59]	< 0,001
	Personen mit Biopsie	174 <sup>a</sup>	52	29,9	232 <sup>a</sup>	98	42,2	0,58	[0,38; 0,88]	0,011
<b>STHLM3-MRI</b>	Teilnehmer	929		11,3	603		43,0	0,17	[0,13; 0,22]	< 0,001
	Personen mit Biopsie	338	105	31,1	438	259	59,1	0,31	[0,23; 0,42]	< 0,001

a. eigene Berechnung  
b. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [163]  
KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomografie; N: Anzahl randomisierter Personen; n: Anzahl Personen mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PSA: prostataspezifisches Antigen; vs: versus

**Metanalyse**

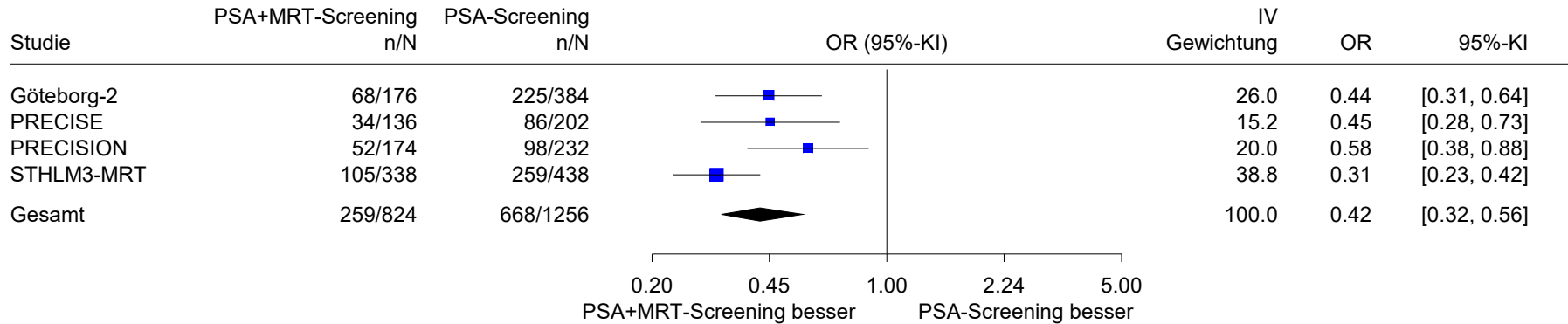
PSA+MRT-Screening vs. PSA-Screening  
 Falsch-positive Testergebnisse in der Gruppe der Teilnehmenden  
 Bayesianisch HN(0.2)



Heterogenität: Q=15.73, df=3, p=0.001, I²=80.9%

Abbildung 5: Forest Plot zum Endpunkt falsch-positive Screeningbefunde bezogen auf Screeningteilnehmer

PSA+MRT-Screening vs. PSA-Screening  
 Falsch-positive Testergebnisse in der Gruppe der Teilnehmenden mit Biopsie  
 Bayesianisch HN(0.2)



Heterogenität: Q=6.33, df=3, p=0.097, I<sup>2</sup>=52.6%

Abbildung 6: Forest Plot zum Endpunkt falsch-positive Screeningbefunde (in der Gruppe der Personen mit Biopsie)

#### **A3.2.3.2.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

In den eingeschlossenen Studien wurden für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität keine Ergebnisse berichtet.

#### **A3.2.3.2.8 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

In den eingeschlossenen Studien wurden keine spezifischen Ergebnisse zu Subgruppen oder Effektmodifikatoren über die relevante Zielpopulation hinaus berichtet.

### **A3.3 Ansatz 3: Empirische Prüfung der Annahmen des PSA- / MRT-Screenings**

#### **A3.3.1 Annahme 1: Studien zum Vergleich kurative Behandlung vs. beobachtende Strategie bei niedrigem Progressionsrisiko**

##### **A3.3.1.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien**

###### **A3.3.1.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

Tabelle 44: Ansatz 3 [A1]) Studien zum Vergleich kurative Behandlung vs. beobachtende Strategie bei niedrigem Progressionsrisiko – Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studien- design	Patientenzahl N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Rekrutierung	Studiendauer <sup>a</sup>	Relevante Endpunkte <sup>b</sup>
<b>Kurative Therapie vs. aktive Überwachung<sup>c</sup></b>							
Protect	RCT (3-armig)	1643	radikale Prostatektomie oder externe Strahlentherapie	aktive Überwachung	Vereinigtes Königreich (9 Zentren); 06/1999 bis 01/2009	Nachbeobachtungs- dauer: 21 Jahre <sup>d</sup>	<b>primär:</b> Prostatakarzinomspezifische Mortalität <b>sekundär:</b> Gesamtmortalität
<b>Kurative Therapie vs. Abwarten<sup>e</sup></b>							
PIVOT	RCT (2-armig)	731	radikale Prostatektomie	Abwarten	USA (52 Zentren); 11/1994 bis 01/2002	Nachbeobachtungs- dauer: 22 Jahre <sup>f</sup>	<b>primär:</b> Gesamtmortalität <b>sekundär:</b> Prostatakarzinomspezifische Mortalität
SPCG-4	RCT (2-armig)	695	radikale Prostatektomie	Abwarten	Schweden, Finnland, Island (14 Zentren); 10/1989 bis 02/1999	Nachbeobachtungs- dauer: 23 Jahre <sup>g</sup>	<b>primär:</b> Prostatakarzinomspezifische Mortalität <b>sekundär:</b> Gesamtmortalität
<p>a. Bezieht sich auf die maximale Nachbeobachtungszeit, zu der berichtsrelevante Daten vorliegen.</p> <p>b. Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>c. In der Protect-Studie als Active Monitoring bezeichnet. Umfasste regelmäßige PSA-Tests, jährliche Anamnesen durch eine Fachpflegekraft und urologische Konsultationen im Falle wiederholt erhöhter PSA-Werte oder anderer Bedenken. Bei asymptomatischer oder symptomatischer Krebsprogression wurden die Behandlungsoptionen reevaluiert.</p> <p>d. medianes Follow-up 15 Jahre (Spannweite: 11 bis 21 Jahre)</p> <p>e. In PIVOT und SPCG-4 als Watchful Waiting, Expectant Management bzw. Observation bezeichnet. Umfasste eine Behandlung bei Auftreten von Symptomen oder Metastasen; asymptomatische lokale Krebsprogressionen wurden nicht behandelt (z. B. auffällige digital-rektale Untersuchung, sichtbares Tumorwachstum im transrektalen Ultraschall oder erhöhte PSA-Werte).</p> <p>f. medianes Follow-up 12,8 Jahre (Interquartilsabstand: 7,3 bis 17,1)</p> <p>g. medianes Follow-up 13,4 Jahre (Spannweite: 3 Wochen bis 23,2 Jahre)</p> <p>N: Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Patientinnen und Patienten; PSA: prostataspezifisches Antigen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>							

Tabelle 45: Ansatz 3 [A1]) Studien zum Vergleich kurative Behandlung vs. beobachtende Strategie bei niedrigem Progressionsrisiko – Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapie
<b>Kurative Therapie vs. aktive Überwachung<sup>a</sup></b>			
Protect	<p><b>Radikale Prostatektomie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ offene retropubische radikale Prostatektomie, bei PSA-Werten <math>\geq 10</math> ng/ml oder Gleason-Score <math>\geq 7</math> mit bilateraler Lymphadenektomie</li> <li>▪ postoperative PSA-Messung (1. Jahr: alle 3 Monate, 2. und 3. Jahr: alle 6 Monate, danach: alle 12 Monate)</li> <li>▪ ggf. adjuvante Bestrahlung bei positiven Resektionsrändern, extrakapsulärem Wachstum oder postoperativem PSA <math>\geq 0,2</math> ng/ml</li> </ul> <p><b>Externe Bestrahlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 3-D-konformale Strahlentherapie</li> <li>▪ neoadjuvante hormonablativ Therapie 3 bis 6 Monate vor und während der Bestrahlung; Dosis: 74 Gy in 37 Fraktionen</li> <li>▪ PSA-Kontrollen: alle 6 Monate im ersten Jahr, danach jährlich</li> </ul>	<p><b>Aktive Überwachung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ allgemeine jährliche Gesundheitskonsultation durch eine Fachpflegekraft</li> <li>▪ regelhafte Kontrollen der PSA-Konzentration (im ersten Jahr alle 3 Monaten, ab dem zweiten Jahr alle 6 Monate, zusätzliche Kontroll-Testungen bei PSA-Anstieg um <math>\geq 50</math> % innerhalb von 12 Monaten)</li> <li>▪ urologische Konsultation bei wiederholt erhöhten PSA-Werten oder anderen Bedenken, ggf. mit weiteren Untersuchungen, erneuter Biopsie und Besprechung aller Behandlungsoptionen</li> </ul>	<p>Allen Personen wurde eine ADT angeboten, wenn die PSA-Konzentration <math>\geq 20</math> ng/ml erreichte, im Falle anderer Indikationen auch bei geringeren Werten.</p>
<b>Kurative Therapie vs. Abwarten<sup>b</sup></b>			
PIVOT	<p><b>Radikale Prostatektomie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Technik im Ermessen des behandelnden Zentrums/Operateurs</li> <li>▪ Zugang: retropubisch (85 %) oder perineal (15 %)</li> <li>▪ Einsatz einer nicht-nervenschonenden Technik: 59 %</li> <li>▪ Lymphadenektomie: 96 %</li> <li>▪ regelmäßige Kontrolluntersuchungen mittels DRU, Labor und Knochenszintigrafien<sup>c</sup></li> </ul>	<p><b>Abwarten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine initiale Behandlung</li> <li>▪ regelmäßige Kontrollen mittels DRU, PSA und Knochenszintigrafien<sup>c</sup></li> <li>▪ Behandlung nur bei symptomatischem Fortschreiten des Prostatakarzinoms oder Hinweisen auf Metastasen<sup>d</sup></li> <li>▪ symptomatische Behandlung mittels Alphablockern, TURP, ADT, bei Metastasierung auch Chemotherapie</li> <li>▪ Prostatektomien nur bei symptomatischem, lokal fortschreitendem Prostatakarzinom trotz Begleittherapien</li> </ul>	

Tabelle 45: Ansatz 3 [A1]) Studien zum Vergleich kurative Behandlung vs. beobachtende Strategie bei niedrigem Progressionsrisiko – Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapie
SPCG-4	<b>Radikale Prostatektomie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ retropubischer Zugang mit Lymphadenektomie</li> <li>▪ radikale Exzision des Tumorgewebes wurde einer nervenschonenden Technik vorgezogen</li> <li>▪ Behandlung von lokalen Rezidiven mittels ADT</li> </ul>	<b>Abwarten</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine initiale Behandlung</li> <li>▪ regelmäßige Kontrollen mit klinischer Untersuchung, Labor, Knochenszintigrafien und Röntgenbildern<sup>e</sup></li> <li>▪ TURP bei lokaler Progression, die zu Problemen beim Wasserlassen führen</li> <li>▪ ADT zur Behandlung von Metastasen (ab 2003 auch bei Zeichen einer lokalen Progression oder erhöhten PSA-Werten)</li> </ul>	
<p>a. In der ProtecT-Studie als Active Monitoring bezeichnet.                      b. In PIVOT und SPCG-4 als Watchful Waiting, Expectant Management bzw. Observation bezeichnet.                      c. Im ersten Jahr alle 3 Monate, ab dem zweiten Jahr alle 6 Monate, Kontrollszintigrafien im Abstand von 5 Jahren.                      d. Untersuchungen getriggert bei PSA-Wert <math>\geq 100</math> ng/ml oder erhöhtem PAP-Wert (um Faktor 2 des Normwerts)                      e. In den ersten beiden Jahren 2-mal jährlich, danach jährlich. Knochenszintigrafien und Thorax-Röntgenbilder wurden jährlich durchgeführt.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; DRU: digital-rektale Untersuchung; Gy: Grey; ng: Nanogramm; PAP: prostataspezifische saure Phosphatase; PSA: prostataspezifisches Antigen; TURP: transurethrale Resektion der Prostata</p>			

Tabelle 46: Ansatz 3 [A1]) Studien zum Vergleich kurative Behandlung vs. beobachtende Strategie bei niedrigem Progressionsrisiko – Ein- / Ausschlusskriterien für Personen in den Studien

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
<b>Kurative Therapie vs. aktive Überwachung<sup>a</sup></b>		
Protect	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ lokal begrenzter Prostatakrebs (Tumorstadium T1-T2, NX, M0)</li> <li>▪ PSA &lt; 20 ng/ml</li> <li>▪ Alter: 50 bis 69 Jahre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lebenserwartung &lt; 10 Jahren</li> <li>▪ andere aktuelle oder frühere maligne Erkrankung (mit Ausnahme von begrenztem und behandeltem Hautkrebs)</li> <li>▪ bilaterale Hüft-Total-Endoprothese</li> </ul>
<b>Kurative Therapie vs. Abwarten<sup>b</sup></b>		
PIVOT	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ lokal begrenzter Prostatakrebs (Tumorstadium T1-T2, NX, M0)</li> <li>▪ PSA ≤ 50 ng/ml</li> <li>▪ Alter: ≤ 75 Jahre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lebenserwartung &lt; 10 Jahren</li> <li>▪ frühere maligne Erkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre</li> <li>▪ Behandlung mit Östrogenen, 5-Alpha-Reduktasehemmern oder ADT</li> </ul>
SPCG-4	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ lokal begrenzter Prostatakrebs (Tumorstadium max. T2, M0)</li> <li>▪ hohe oder mittelgradige Differenzierung (WHO-Grad 1 oder 2)<sup>c</sup></li> <li>▪ PSA &lt; 50 ng/ml</li> <li>▪ Alter &lt;75 Jahre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ andere maligne Erkrankungen</li> <li>▪ Lebenserwartung &lt; 10 Jahren</li> <li>▪ obstruktive Uropathie</li> </ul>
<p>a. In der Protect-Studie als Active Monitoring bezeichnet.                      b. In PIVOT und SPCG-4 als Watchful Waiting, Expectant Management bzw. Observation bezeichnet.                      c. Gemäß WHO-Klassifikation zur histologischen Typisierung von Prostatakarzinomen von 1980.                      ADT: Androgendeprivationstherapie; max.: maximal; ng: Nanogramm; PSA: prostataspezifisches Antigen; vs.: versus; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>		

Tabelle 47: Ansatz 3 [A1]) Studien zum Vergleich kurative Behandlung vs. beobachtende Strategie bei niedrigem Progressionsrisiko – Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch (mehrseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Klinisches Stadium		Niedriges Progressionsrisiko <sup>a</sup> N (%)	Gleason-Score ≤ 6 N (%)	PSA-Wert [ng/ml] MW (SD)	Patienten mit ADT N (%)	Therapiewechsler n (%)
			T1 N (%)	T2 N (%)					
<b>Aktive Überwachung<sup>b</sup></b>									
<b>Protect<sup>c</sup></b>									
radikale Prostatektomie	553	61,2 (5,1)	410 (74,1)	143 (25,9)	343 (62,0) <sup>d</sup>	422 (76,3)	5,7 (3,0)	40 (7,2)	53 (9,6) <sup>d</sup>
externe Bestrahlung	545	61,3 (5,0)	429 (78,7)	116 (21,3)	343 (62,9) <sup>d</sup>	423 (77,6)	5,7 (2,9)	42 (7,7)	41 (7,5) <sup>d</sup>
aktive Überwachung	545	61,3 (5,0)	410 (75,2)	135 (24,8)	328 (60,2) <sup>d</sup>	421 (77,3)	5,7 (3,0)	69 (12,7)	333 (61,1) <sup>d</sup>
<b>Abwarten<sup>e</sup></b>									
<b>PIVOT<sup>f</sup></b>									
radikale Prostatektomie	364	67,0 (5,2)	194 (53,3) <sup>d</sup>	167 (45,9) <sup>d</sup>	148 (40,7)	254 (69,8) <sup>d</sup>	10,1 (7,4)	k. A. (21,7)	83 (22,8) <sup>d, h</sup>
Abwarten	367	66,8 (5,6)	203 (55,3) <sup>d</sup>	162 (44,1) <sup>d</sup>	148 (40,3)	261 (71,1) <sup>d</sup>	10,2 (7,9)	k. A. (44,4)	75 (20,4) <sup>d, i</sup>
<b>SPCG-4<sup>g</sup></b>									
radikale Prostatektomie	347	64,6 (5,1)	76 (21,9) <sup>d</sup>	270 (77,8)	124 (35,7) <sup>d</sup>	209 (60,2) <sup>d</sup>	13,5 (k. A.)	139 (40,1) <sup>d</sup>	35 (10,1) <sup>d</sup>
Abwarten	348	64,5 (5,0)	88 (25,3) <sup>d</sup>	259 (74,4)	139 (39,9) <sup>d</sup>	212 (60,9) <sup>d</sup>	12,3 (k. A.)	223 (64,1) <sup>d</sup>	21 (6) <sup>d</sup>
<p>a. Definiert als Gleason ≤ 6 bzw. WHO-Grad 1 und PSA &lt; 10 (SPCG-4) oder nach D’Amico (Gleason ≤ 6, PSA &lt; 10 und Stadium ≤ T2a).</p> <p>b. In der Protect-Studie als Active Monitoring bezeichnet.</p> <p>c. Bei 1 Patient war das Tumorstadium unbekannt.</p> <p>d. eigene Berechnung</p> <p>e. In PIVOT und SPCG-4 als Watchful Waiting, Expectant Management bzw. Observation bezeichnet.</p> <p>f. Bei 2 Patienten war das Tumorstadium unbekannt, zu 2 Patienten fehlte die Angabe, 1 Patient hatte das Tumorstadium T3c.</p> <p>g. Bei 2 Patienten war das Tumorstadium unbekannt.</p> <p>h. Von 364 Personen, die dieser Gruppe zugeteilt wurden, fand bei 281 tatsächlich eine radikale Prostatektomie statt.</p> <p>i. Von 367 Personen, die dieser Gruppe zugeordnet wurden, wurde bei 292 tatsächlich abgewartet.</p>									

Tabelle 47: Ansatz 3 [A1]) Studien zum Vergleich kurative Behandlung vs. beobachtende Strategie bei niedrigem Progressionsrisiko – Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch (mehrseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Klinisches Stadium		Niedriges Progressionsrisiko <sup>a</sup> N (%)	Gleason-Score ≤ 6 N (%)	PSA-Wert [ng/ml] MW (SD)	Patienten mit ADT N (%)	Therapiewechsler n (%)
			T1 N (%)	T2 N (%)					
ADT: Androgendeprivationstherapie; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SD: Standardabweichung									

### A3.3.1.1.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studien wurde als hoch eingeschätzt und übertrug sich direkt auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial. Die Einschätzung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials ist in der folgenden Tabelle 48 dargestellt.

Tabelle 48: Ansatz 3 [A1]) Studien zum Vergleich kurative Behandlung vs. beobachtende Strategie bei niedrigem Progressionsrisiko – Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patient	Behandelnde Personen			
PIVOT	ja	ja	nein	nein	– <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	hoch
Protect	ja	ja	nein	nein	– <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	hoch
SPCG-4	ja	ja	nein	nein	– <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	hoch
a. Bei der Bewertung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials wurde auf dieses Kriterium verzichtet, da für die Prüfung der Annahme 1 gezielt Auswertungen zu spezifischen Endpunkten herangezogen wurden. b. Der erhebliche Anteil an Personen, die keine Behandlung entsprechend ihrer Randomisierung erhielten, führt im Hinblick auf die Nichtunterlegenheitsfragestellung zu einer potenziellen Verzerrung. ITT: Intention to treat							

### A3.3.1.2 Patientenrelevante Endpunkte

#### A3.3.1.2.1 Gesamtmortalität

Tabelle 49: Ansatz 33 [A1]) Studien zum Vergleich kurative Behandlung vs. beobachtende Strategie bei niedrigem Progressionsrisiko – Ergebnisse – Gesamtmortalität

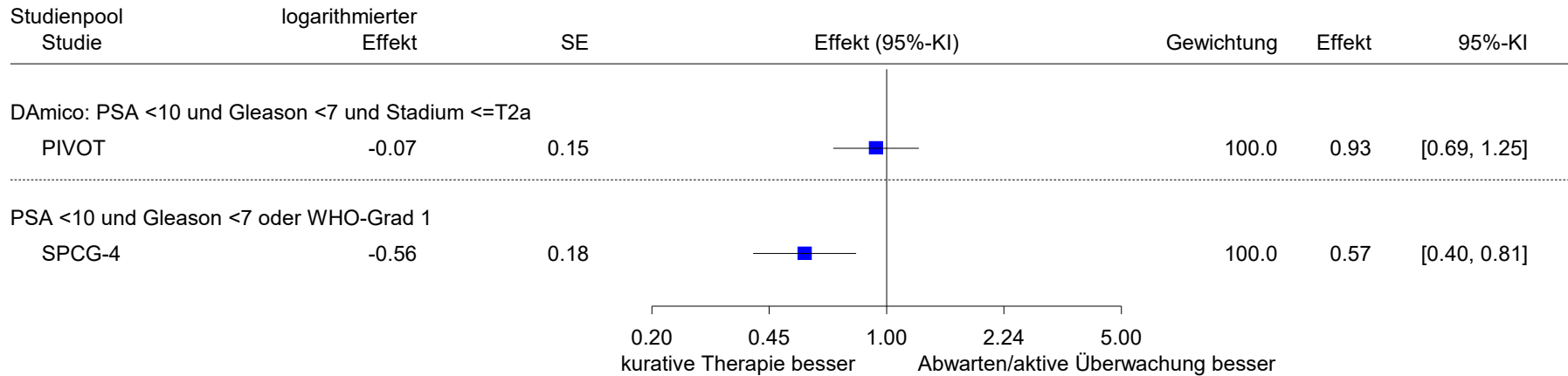
Studie	Betrachteter Vergleich	Zeitpunkt (Jahre) <sup>a</sup>	Kurative Therapie		Aktive Überwachung / Abwarten		Intervention vs. Vergleich				
			N	Patienten mit Ereignis		N	Patienten mit Ereignis		HR <sup>b</sup>	[95 %-KI]	p-Wert
				n	%		n	%			
<b>PIVOT<sup>c</sup></b>	RP vs. WW	22 <sup>d</sup>	148	89	60,1	148	96	64,9	0,93	[0,69; 1,24]	k. A.
<b>SPCG-4<sup>e</sup></b>	RP vs. WW	23 <sup>f</sup>	118	51	43,2 <sup>g</sup>	131	85	64,9 <sup>g</sup>	0,57	[0,40; 0,81]	k. A.

a. Angabe bezieht sich auf das maximale Follow-up.  
 b. Cox-Proportional-Hazards-Modell  
 c. Subgruppe der Patienten mit einem niedrigen Progressionsrisiko nach D’Amico  
 d. medianes Follow-up 12,8 Jahre (Interquartilsabstand: 7,3 bis 17,1)  
 e. Subgruppe der Patienten mit einem niedrigen Progressionsrisiko operationalisiert als PSA < 10 und Gleason-Grad < 7 (WHO-Grad 1 bei nur zytologischer Bestimmung).  
 f. medianes Follow-up 13,4 Jahre (Spannweite: 3 Wochen bis 23,2 Jahre)  
 g. eigene Berechnung

HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RP: Radikale Prostatektomie; vs.: versus; WW: Watchful Waiting (Abwarten)

**Metanalyse**

kurative Therapie vs. Abwarten/aktive Überwachung  
Gesamtmortalität



Heterogenität zwischen Studienpools: Q=4.38, df=1, p=0.036, I<sup>2</sup>=77.2%

Abbildung 7: Forest Plot zur Gesamtmortalität

### A3.3.1.2.2 Prostatakarzinomspezifische Mortalität

Tabelle 50: Ansatz 3 [A1]) Studien zum Vergleich kurative Behandlung vs. beobachtende Strategie bei niedrigem Progressionsrisiko – Ergebnisse – Prostatakarzinomspezifische Mortalität

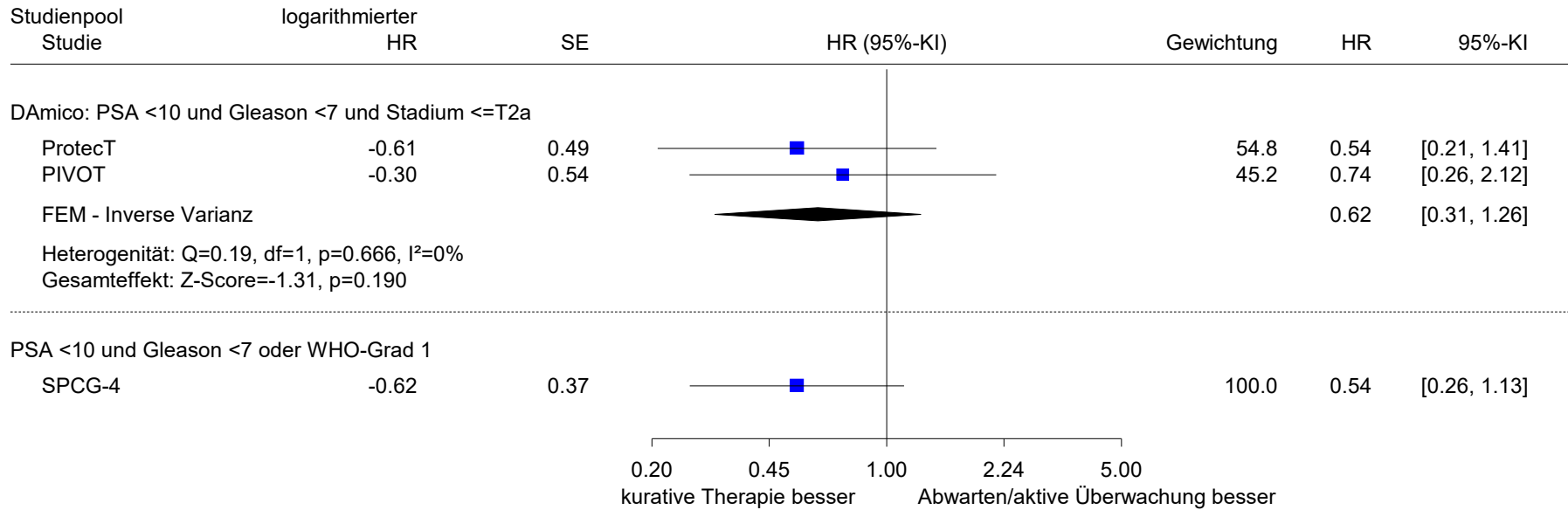
Studie	Betrachteter Vergleich	Zeitpunkt (Jahre) <sup>a</sup>	Kurative Therapie		Aktive Überwachung / Abwarten		Intervention vs. Vergleich				
			N	Patienten mit Ereignis		N	Patienten mit Ereignis		HR <sup>b</sup>	[95 %-KI]	p-Wert
				n	%		n	%			
<b>Protect<sup>c</sup></b>	RP vs. AM	21 <sup>d</sup>	343	4	1,2	328	9	2,7	0,44	[0,13; 1,42]	k. A.
	EBRT vs. AM	21 <sup>d</sup>	343	6	1,7	328	9	2,7	0,63	[0,23; 1,78]	k. A.
<b>PIVOT<sup>c</sup></b>	RP vs. WW	20 <sup>e</sup>	148	6	4,1	148	8	5,4	0,74	[0,26; 2,13]	k. A.
<b>SPCG-4<sup>f</sup></b>	RP vs. WW	23 <sup>g</sup>	118	11	9,3 <sup>h</sup>	131	20	15,3 <sup>h</sup>	0,54	[0,26; 1,13]	k. A.

a. Angabe bezieht sich auf das maximale Follow-up.  
 b. Cox-Proportional-Hazards-Modell  
 c. Subgruppe der Patienten mit einem niedrigen Progressionsrisiko nach D'Amico  
 d. medianes Follow-up 15 Jahre (Spannweite: 11 bis 21 Jahre)  
 e. medianes Follow-up 12,7 Jahre (Interquartilsabstand: 7,3 bis 15,5 Jahre)  
 f. Subgruppe der Patienten mit einem niedrigen Progressionsrisiko operationalisiert als PSA < 10 und Gleason-Grad < 7 (WHO-Grad 1 bei nur zytologischer Bestimmung).  
 g. medianes Follow-up 13,4 Jahre (Spannweite: 3 Wochen bis 23,2 Jahre)  
 h. eigene Berechnung

AM: Active Monitoring (Aktive Überwachung); EBRT: External Beam Radiotherapy (perkutane Strahlentherapie); HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RP: Radikale Prostatektomie; vs.: versus; WW: Watchful Waiting (Abwarten)

### Metanalyse

kurative Therapie vs. Abwarten/aktive Überwachung  
 Prostatakarzinomspezifische Mortalität



Heterogenität zwischen Studienpools: Q=0.08, df=1, p=0.782, I<sup>2</sup>=0%

Abbildung 8: Forest Plot zum Endpunkt Prostatakarzinomspezifische Mortalität (Metaanalyse nach unterschiedlichen Operationalisierungen zum niedrigen Progressionsrisiko)

### **A3.3.2 Annahme 2: Verbesserung der diagnostischen Differenzierung zwischen klinisch signifikanten und klinisch insignifikanten Prostatakarzinomen durch den Einsatz der MRT im Screeningalgorithmus**

#### **A3.3.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien**

Zur Prüfung der Annahme 2, wonach die MRT eine verbesserte diagnostische Differenzierung zwischen klinisch signifikanten und insignifikanten Prostatakarzinomen ermöglicht, waren dieselben Studien relevant wie für Ansatz 2b zum Vergleich eines PSA- / MRT-Screenings gegenüber einem reinen PSA-Screening. Die Darstellung der Charakteristika der Studien findet sich in Abschnitt A3.2.3.1, die Bewertung des Verzerrungspotenzial der Studien in Abschnitt A3.2.3.1.2.

#### **A3.3.2.2 Berichtsrelevante Zielgrößen**

##### **A3.3.2.2.1 Biopsien**

Tabelle 51: Ansatz 3 [A2]) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening – Ergebnisse zur Biopsierate (Anteil erfolgreicher Biopsien an Screeningteilnehmern pro Gruppe; jeweils erste Screeningrunde)

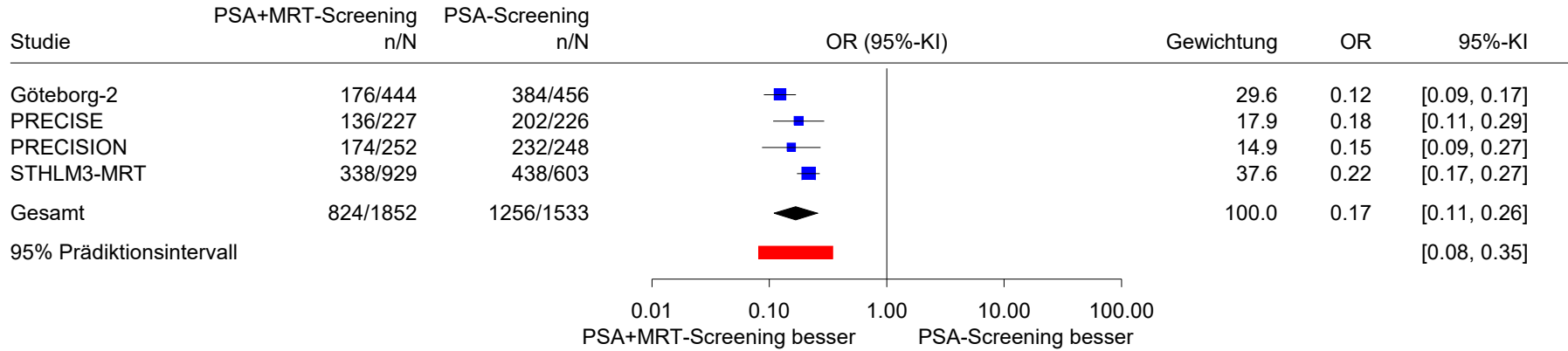
Studie	Betrachteter Vergleich	PSA- / MRT-Screening			PSA-Screening			Intervention vs. Vergleich		
		N	Anzahl erfolgreicher Biopsien		N	Anzahl erfolgreicher Biopsien		OR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
			n	%		n	%			
<b>Göteborg-2</b>										
alle Screeningteilnehmer	PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening	6575	176	2,7	6578	384	5,8	0,44	[0,37; 0,53]	< 0.001
Personen mit PSA ≥ 3 ng/ml	PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening	444	176	39,6	456	384	84,2	0,12	[0,09; 0,17]	< 0.001
<b>PRECISE<sup>c</sup></b>	PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening <sup>b</sup>	227	136	59,9 <sup>a</sup>	226	202	89,4 <sup>a</sup>	0,18	[0,11; 0,29]	< 0.001
<b>PRECISION<sup>c</sup></b>	PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening <sup>b</sup>	252	174 <sup>a</sup>	69,0 <sup>a</sup>	248	232 <sup>a</sup>	93,5 <sup>a</sup>	0,15	[0,09; 0,27]	< 0.001
<b>STHLM3-MRI<sup>c</sup></b>	PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening	929	338	36,4 <sup>a</sup>	603	438	72,6 <sup>a</sup>	0,22	[0,17; 0,27]	< 0.001
a. eigene Berechnung b. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [163] c. PRECISE, PRECISION und STHLM3-MRI sind Studien im Anreicherungsdesign und randomisierten Personen mit erhöhtem Risiko auf ein Prostatakarzinom. k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomografie; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl randomisierter Personen; OR: Odds Ratio; PSA: prostataspezifisches Antigen; vs: versus										

**Metanalyse**

PSA+MRT-Screening vs. PSA-Screening

Biopsien

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung



Heterogenität: Q=8.29, df=3, p=0.040, I<sup>2</sup>=63.8%

Gesamteffekt: Z-Score=-13.37, p<0.001, Tau(Paule-Mandel)=0.186

Abbildung 9: Forest Plot zur Zielgröße Biopsien (in der Gruppe von Personen mit einem erhöhten Risiko eines Prostatakarzinoms)

**A3.3.2.2 Klinisch signifikante Prostatakarzinome**

Tabelle 52: Ansatz 3 [A2]) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening – Ergebnisse zur Zielgröße klinisch signifikante Prostatakarzinome (d. h. ISUP ≥ 2) unter Screeningteilnehmern und unter Personen mit Biopsie

Studie		PSA- / MRT-Screening			PSA-Screening			Intervention vs. Vergleich		
		N	Anzahl Personen ISUP ≥ 2		N	Anzahl Personen ISUP ≥ 2		OR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
			n	% <sup>a</sup>		n	% <sup>a</sup>			
<b>Göteborg-2</b>	Teilnehmer	6575		1,0	6578		1,2	0,87	[0,63; 1,21]	0,519
	Personen mit PSA ≥ 3 ng/ml	444	69	15,5	456	79	17,3	0,88	[0,62; 1,25]	0,533
	Personen mit Biopsie	176		39,2	384		20,6	2,49	[1,68; 3,68]	< 0,001
<b>PRECISE<sup>c</sup></b>	Teilnehmer	227		34,8	226		29,6	1,27	[0,85; 1,88]	0,254
	Personen mit Biopsie	136	79	58,1	202	67	33,2	2,79	[1,78; 4,38]	< 0,001
<b>PRECISION<sup>c</sup></b>	Teilnehmer	252		37,7	248		25,8	1,74	[1,19; 2,55]	0,005
	Personen mit Biopsie	174 <sup>a</sup>	95	54,6	232 <sup>a</sup>	64	27,6	3,16	[2,09; 4,78]	< 0,001
<b>STHLM3-MRI<sup>c</sup></b>	Teilnehmer	929		20,7	603		17,6	1,22	[0,94; 1,59]	0,137
	Personen mit Biopsie	338	192	56,8	438	106	24,2	4,12	[3,03; 5,60]	< 0,001

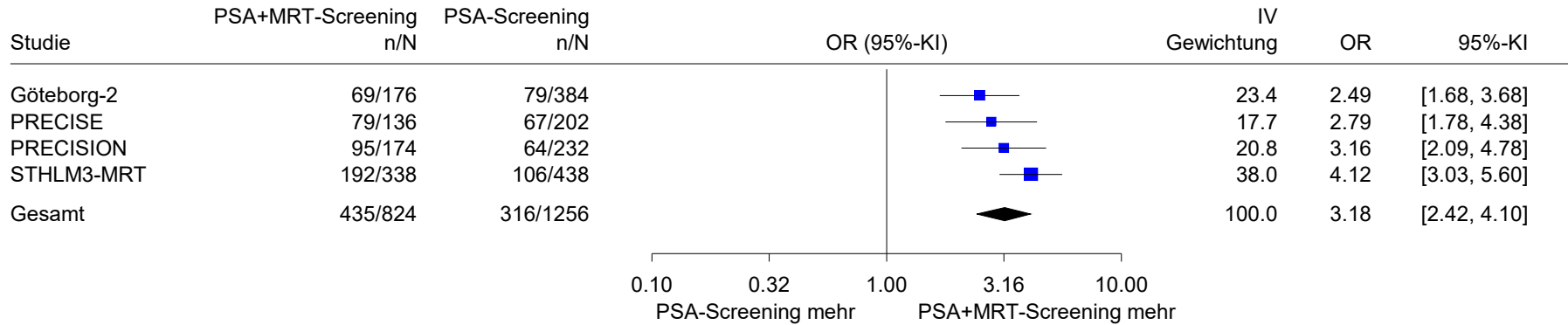
a. eigene Berechnung  
 b. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [163]  
 c. PRECISE, PRECISION und STHLM3-MRI sind Studien im Anreicherungsdesign und randomisierten Personen mit erhöhtem Risiko auf ein Prostatakarzinom.  
 ISUP: International Society of Urological Pathology; MRT: Magnetresonanztomografie; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl randomisierter Personen; OR: Odds Ratio; PSA: prostataspezifisches Antigen; vs: versus

**Metanalyse**

PSA+MRT-Screening vs. PSA-Screening

Klinisch signifikante Tumore in der Gruppe der Teilnehmenden mit Biopsie

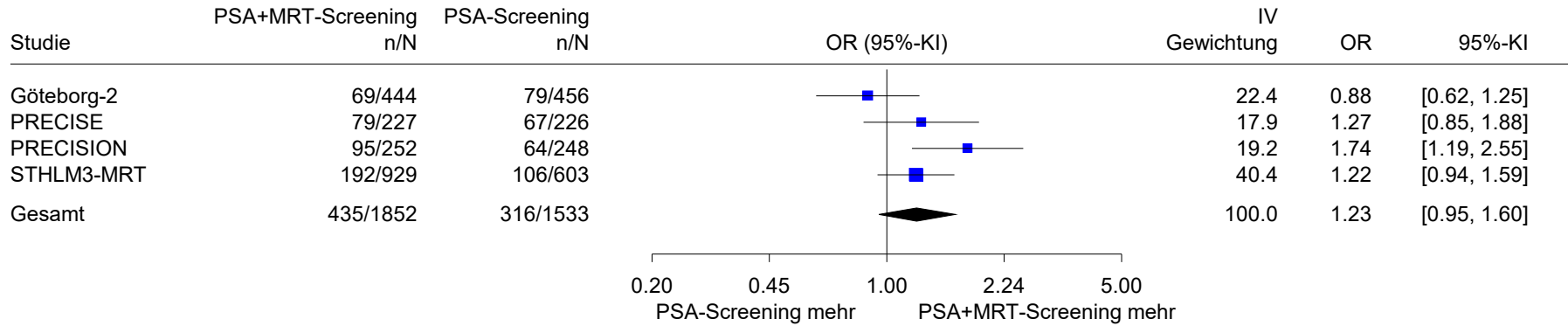
Bayesianisch HN(0.2)



Heterogenität: Q=4.53, df=3, p=0.210, I<sup>2</sup>=33.8%

Abbildung 10: Forest Plot zur Zielgröße klinisch signifikante Prostatakarzinome (in der Gruppe der Personen mit Biopsie)

PSA+MRT-Screening vs. PSA-Screening  
 Klinisch signifikante Tumore in der Gruppe der Teilnehmenden  
 Bayesianisch HN(0.2)



Heterogenität: Q=6.68, df=3, p=0.083, I<sup>2</sup>=55.1%

Abbildung 11: Forest Plot zur Zielgröße klinisch signifikante Prostatakarzinome (in der Gruppe der Personen mit erhöhtem Risiko für ein Prostatakarzinom)

**A3.3.2.2.3 Klinisch insignifikante Prostatakarzinome**

Tabelle 53: Ansatz 3 [A2]) Studien zum Vergleich PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening – Ergebnisse zur Zielgröße klinisch insignifikante Prostatakarzinome (d. h. ISUP 1) unter Screeningteilnehmern und unter Personen mit Biopsie

Studie		PSA- / MRT-Screening			PSA-Screening			Intervention vs. Vergleich		
		N	Anzahl Personen ISUP 1		N	Anzahl Personen ISUP 1		OR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
			n	% <sup>a</sup>		n	% <sup>a</sup>			
<b>Göteborg-2</b>	Teilnehmer	6575		0,6	6578		1,2	0,48	[0,33; 0,71]	< 0,001
	Personen mit PSA ≥ 3 ng/ml	444	39	8,8	456	80	17,5	0,45	[0,30; 0,68]	< 0,001
	Personen mit Biopsie	176		22,2	384		20,8	1,08	[0,70; 1,67]	0,771
<b>PRECISE<sup>c</sup></b>	Teilnehmer	227		10,1	226		21,7	0,41	[0,24; 0,70]	< 0,001
	Personen mit Biopsie	136	23	16,9	202	49	24,3	0,64	[0,37; 1,10]	0,125
<b>PRECISION<sup>c</sup></b>	Teilnehmer	252		9,1	248		22,2	0,35	[0,21; 0,59]	< 0,001
	Personen mit Biopsie	174 <sup>a</sup>	23	13,2	232 <sup>a</sup>	55	23,7	0,49	[0,29; 0,84]	0,008
<b>STHLM3-MRI<sup>c</sup></b>	Teilnehmer	929		4,4	603		12,1	0,34	[0,23; 0,50]	< 0,001
	Personen mit Biopsie	338	41	12,1	438	73	16,7	0,69	[0,46; 1,04]	0,079

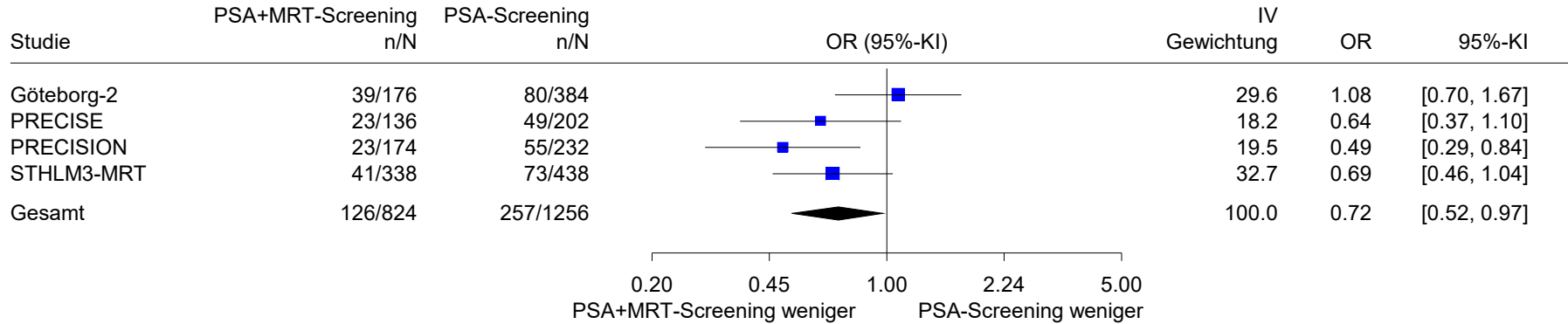
a. eigene Berechnung  
 b. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [163]  
 c. PRECISE, PRECISION und STHLM3-MRI sind Studien im Anreicherungsdesign und randomisierten Personen mit erhöhtem Risiko auf ein Prostatakarzinom.  
 ISUP: International Society of Urological Pathology; MRT: Magnetresonanztomografie; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl randomisierter Personen; OR: Odds Ratio; PSA: prostataspezifisches Antigen; vs: versus

**Metanalyse**

PSA+MRT-Screening vs. PSA-Screening

Klinisch insignifikante Tumore in der Gruppe der Teilnehmenden mit Biopsie

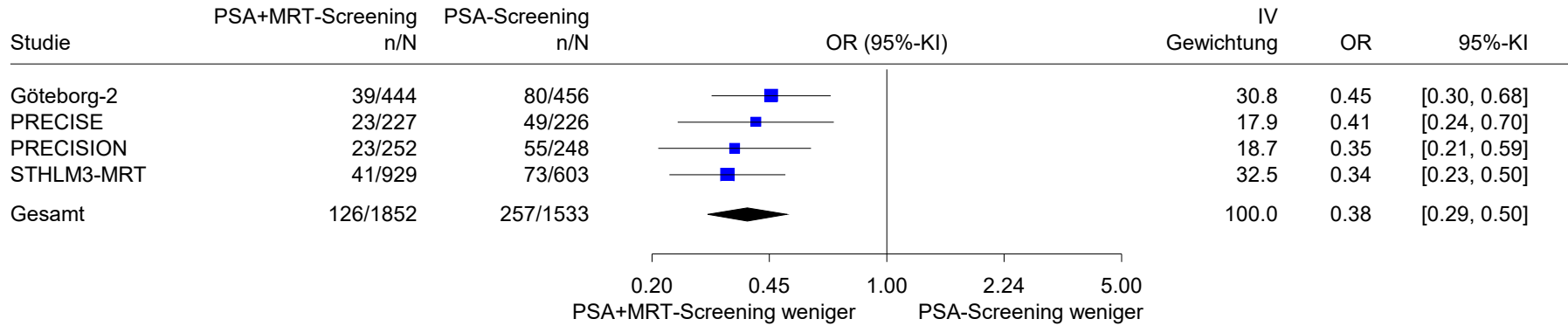
Bayesianisch HN(0.2)



Heterogenität: Q=5.63, df=3, p=0.131, I<sup>2</sup>=46.8%

Abbildung 12: Forest Plot zur Zielgröße klinisch insignifikante Prostatakarzinome (in der Gruppe der Personen mit Biopsie)

PSA+MRT-Screening vs. PSA-Screening  
 Klinisch insignifikante Tumore in der Gruppe der Teilnehmenden  
 Bayesianisch HN(0.2)



Heterogenität: Q=1.22, df=3, p=0.747, I<sup>2</sup>=0%

Abbildung 13: Forest Plot zur Zielgröße klinisch insignifikante Prostatakarzinome (in der Gruppe der Personen mit erhöhtem Risiko für ein Prostatakarzinom)

## **A4 Kommentare**

### **A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten**

Neben dem IQWiG-Bericht S19-01 wurden 2 systematische Übersichten als Basis-SÜs ausgewählt. Auf diese 2 wird im Folgenden eingegangen. Sie zeigen in der Gesamtschau mit dem Bericht übereinstimmende Ergebnisse.

Eine der systematischen Übersichten hat MRT-basierte Screeningstrategien mit PSA-basierten Screeningstrategien verglichen [54]. Die Fragestellung dieser Arbeit deckt sich weitgehend mit Ansatz 2b in diesem Bericht (PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening). Die Autorengruppe hat vergleichende Studien zu einem MRT-basierten vs. einem PSA-basierten Screening ausgewertet, an denen Personen aus der Allgemeinbevölkerung oder Personen mit einem erhöhten Prostatakrebsrisiko teilgenommen haben. Von den eingeschlossenen RCTs wurden fast alle auch in diesem Bericht eingeschlossen (Göteborg-2, PROBASE, STHLM3-MRI). Darüber hinaus wurde eine randomisierte Studie aus Kanada eingeschlossen, in der die Personen im Prüfarm direkt ein MRT erhielten. Diese Studie wurde im vorliegenden Bericht ausgeschlossen, weil vorab kein PSA-Wert bestimmt wurde. Ferner haben die Autorinnen und Autoren 7 prospektive Kohortenstudien eingeschlossen, die in diesem Bericht aufgrund des Studiendesigns nicht berücksichtigt wurden. Die Arbeit kommt analog zu diesem Bericht zu dem Ergebnis, dass ein sequenzielles Screening aus PSA und MRT im Vergleich zu einem rein PSA-basierten Screening die Zahl der klinisch insignifikanten Krebsbefunde und die Biopsierate verringert. Im Einklang mit diesem Bericht beschreibt die Autorengruppe limitierend fehlende Langzeitdaten zum Nutzen und Schaden des sequenziellen Screenings.

Zudem wurde eine prospektiv geplante Metaanalyse individueller Patientendaten identifiziert, die nach systematischer Recherche nur die Studien PRECISE und PRECISION ausgewertet hat [55]. Die Fragestellung deckt sich also weitgehend mit der Prüfung der Annahme 2 in diesem Bericht (Ansatz 3). Auch diese Arbeit kommt zu dem Schluss, dass eine MRT-Diagnostik mehr klinisch signifikante und weniger klinisch insignifikante Prostatakarzinome findet und die Biopsierate senkt.

Spezifisch zur Fragestellung des Ansatz 3 [A1] wurde ein HTA-Bericht der AHRQ aus dem Jahr 2020 gesichtet [164]. Dieser hat Studien zur Behandlung lokal begrenzter Prostatakarzinome ausgewertet, einschließlich Studien zum Vergleich von kurativer vs. abwartender Therapie. Die Subgruppenanalysen nach Progressionsrisiko sind im Einklang mit den Ergebnissen dieses Berichts. Allerdings umfassen sie nur die Studien PIVOT und SPCG-4, da für die ProtecT-Studie erst 2023 entsprechende Subgruppenanalysen veröffentlicht wurden.

#### **A4.2 Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien**

In der S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom werden auf Bevölkerungsebene mögliche Vorteile eines organisierten (Prostatakrebs-)Screenings skizziert [4]. So könnte ein organisiertes Screening besser steuerbar, evaluierbar, wirksamer, kosten-effektiver und gerechter sein als ein opportunistisches Screening und auch einer höheren Qualitätssicherung unterliegen. Diese Argumente sind zwar nachvollziehbar. Voraussetzung ist jedoch, dass das Nutzen-Schaden-Verhältnis ausreichend sicher geklärt ist.

Hinsichtlich eines reinen PSA-Screenings erkennt die Leitlinie an, dass der Effekt auf die prostatakarzinomspezifische Mortalität gering und der Schaden durch unnötig gescreente und diagnostizierte Teilnehmer erheblich ist. Gleichzeitig argumentiert die Autorengruppe, dass sich das Schadenspotenzial durch eine konsequente aktive Überwachung klinisch indolenter Tumore deutlich reduzieren ließe. Dies ist gemäß Leitlinie auch für die MRT als Triage-Test zu erwarten. Die Leitliniengruppe betont außerdem: „Früherkennungsuntersuchungen, insbesondere aber Screeningprogramme dürfen nur empfohlen bzw. eingeführt werden, wenn deren positive Nutzen-/Schadensbilanz wissenschaftlich einwandfrei belegt ist.“

Gemäß der S3-Leitlinie soll nach individueller Beratung und bei dezidiertem Patientenwunsch ein PSA-Test erfolgen und bei Auffälligkeit kontrolliert werden. Ist der PSA-Wert  $\geq 3$  ng/ml, soll eine MRT erfolgen. Diese Empfehlung eines PSA- / MRT-basierten Screenings steht im Widerspruch zum vorliegenden Bericht, obwohl dieselbe Evidenzgrundlage herangezogen wurde.

Die Leitlinie der EAU empfiehlt eine risikoadaptierte Früherkennung ab dem Alter von 50 Jahren [45]. Voraussetzung ist, dass Männer über die Vor- und Nachteile gut informiert wurden (partizipative Entscheidungsfindung) und eine Restlebenserwartung von mindestens 10 bis 15 Jahren haben. Bei einem PSA-Wert zwischen 3 und 10 ng/ml wird analog zur deutschen Leitlinie empfohlen, den PSA-Wert vor weiteren Untersuchungen erneut zu bestimmen und bei einem wiederholt auffälligen Befund eine MRT durchzuführen. Alternativ kann die Biopsieindikation durch eine Risikoevaluation mit einem geeigneten Risikorechner oder weiteren Biomarkern durchgeführt werden. Die EAU geht ebenfalls davon aus, dass ein systematisches Screening ein besseres Nutzen-Schaden-Verhältnis hat als ein opportunistisches Screening. In der Leitlinie wird auf das Potenzial der MRT für die Vermeidung von Überdiagnosen und mit Verweis auf die noch zu erwartenden Ergebnisse der Studien Göteborg-2 und ProScreen auf den vorläufigen Charakter der bislang vorliegenden Daten hingewiesen.

Wenngleich die Leitlinien die Notwendigkeit einer ausführlichen Aufklärung und Beratung zu den Vor- und Nachteilen des Screenings betonen, lassen sie außer Acht, dass eine ausreichende und ergebnisoffene Beratung in der Praxis nur unzureichend erfolgt.

Beispielsweise gaben in einer Fokusgruppenstudie mit niedergelassenen Urologinnen und Urologen aus Deutschland nur die Hälfte an, über Vor- und Nachteile der Früherkennung aufzuklären – etwa, weil sie Männer nicht verunsichern wollen, zu wenig Zeit haben oder davon ausgehen, dass diese keine eigene Entscheidung treffen wollen, sondern dem ärztlichen Rat vertrauen möchten [165]. Dieses Ergebnis ist im Einklang mit ausgewählten internationalen Untersuchungen [166,167]. Wenn Männer sehr umfassend, persönlich und neutral aufgeklärt werden, kann sich hingegen ein Effekt auf Verständnis und Entscheidungsabsicht zeigen [168].

### **A4.3 Kritische Reflexion des Vorgehens**

Im vorliegenden Bericht wurde primär nach randomisierten Studien gesucht, die die gesamte Screeningkette abbilden und ein sequenzielles PSA- / MRT-Screening mit keinem Screening vergleichen. Dieses Vorgehen ist gerechtfertigt, da solche Studien zur vorliegenden Fragestellung grundsätzlich durchführbar sind und in anderen Ländern auch bereits laufen. In Ermangelung von langfristigen Ergebnissen aus solchen Studien wurden verschiedene Alternativansätze verfolgt, um ein sequenzielles Screening zu bewerten. Dies umfasste eine qualitative Verknüpfung über Studien zu anderen Vergleichen (zum einen der Vergleich PSA-Screening vs. kein Screening, zum anderen PSA- / MRT-Screening vs. PSA-Screening) und die Prüfung zentraler Annahmen, die für ein erfolgreiches PSA- / MRT-Screening erfüllt sein müssen. Die Prüfung dieser Annahmen erlaubte es jedoch nur, das Potenzial der Methode zu zeigen. Insgesamt zeigte sich, dass die Datenlage zu wichtigen Fragestellungen im Kontext der Prostatakrebsfrüherkennung und -therapie derzeit noch begrenzt ist. Dies betrifft neben den Auswirkungen der MRT als Triage-Test auf patientenrelevante Endpunkte auch Daten zur Therapie von Prostatakarzinomen mit niedrigem Progressionsrisiko, die eine präzisere Effektschätzung erlauben.

Die begrenzte Datenlage bringt mit sich, dass auch Modellierungsstudien zum PSA- / MRT-Screening mit entsprechender Unsicherheit einhergehen. Nichtsdestotrotz stellen Modellierungen eine weitere Möglichkeit dar, um die Auswirkungen eines sequenziellen Screenings auch ohne RCT-Ergebnisse abzuschätzen.

Über die letzten 20 Jahre wurden mehrere Modelle zur Simulation von Varianten des Prostatakrebsscreenings entwickelt. Zwei aktuelle Modellierungen werden im Folgenden skizziert.

Muchadeyi 2025 [169] hat aus GKV-Perspektive eine Modellierung durchgeführt, die ein risikoadaptiertes PSA-Screening mit variablen Screeningrunden (nach PSA-Wert) betrachtet. Maßgebliche Grundlagen der Modellierung waren die PROBACE-Studie, die Behandlungspfade der S3-Leitlinie (Version 6.2) und das schwedische Prostatakrebs-Mikrosimulationsmodell [23,170,171]. Gemäß dieser Modellierung würden ohne Screening 3657 von 100 000

Personen an Prostatakrebs sterben. Mit einem sequenziellen PSA- / MRT-Screening im Alter von 50 bis 70 Jahren wären es 3117 von 100 000 Personen, was einer relativen Risikoreduktion von 15 % entspricht. Bei einem Screening ohne MRT würden in dieser Gruppe 1240 von 100 000 Personen eine Überdiagnose erhalten. Mit MRT würde diese Zahl auf 903 von 100 000 Personen sinken. Dies entspricht einer Reduktion der Überdiagnosen um knapp 30 %. Die Zahlen aus diesem Modell gelten unter Annahme einer Teilnahmerate von 75 % und einer Akzeptanzrate für Biopsien von 65 % (abgeleitet aus der PROBACE-Studie).

Die Universität Sheffield wurde durch das britische UK National Screening Committee (UK NSC) mit einer Modellierung beauftragt, um zu prüfen, ob im Vereinigten Königreich ein Prostatakrebscreening eingeführt werden soll [172]. Der Screeningpfad des Modells sieht eine postalische Einladung zum PSA-Test vor, auf den bei Bedarf MRT, Biopsie und Therapie folgen. Dabei wurden Szenarien mit einer oder mehreren Screeningrunden und einem PSA-Schwellenwert von 3 ng/ml modelliert. Bei einzelnen Screeningrunde wurde der größte Effekt auf die prostatakarzinomspezifische Mortalität für Personen im Alter von 65 Jahren gefunden. Die Risikoreduktion auf Lebenszeit lag für diese Gruppe bei absolut 0,2 bis 0,3 % für teilnehmende Personen im Vergleich zum aktuellen britischen Versorgungsstandard. Gleichzeitig zeigt das verwendete Modell in dieser Altersgruppe eine Überdiagnoserate von 67 % (operationalisiert als Erhöhung der Inzidenz bezogen auf alle durch das Screening entdeckten Fälle). Die Überdiagnoserate in dem Modell hängt stark vom Alter ab und reicht von knapp 30 % bei 50-jährigen Personen bis über 80 % bei 70-jährigen Personen. Im Falle wiederholter PSA-Tests im Abstand von 1 bis 5 Jahren bei Personen zwischen 50 und 65 lag sie bei zwischen 40 % und 60 %. Für ein allgemeines Screening kommt die Modellierung zu dem Schluss, dass bei Einführung eines organisierten Screenings eine geringe prostatakarzinomspezifische Mortalitätsreduktion, eine hohe Rate an Überdiagnosen und eine substantielle Belastung von Versorgungsressourcen zu erwarten wären. Die Empfehlungen des UK NSC zur Einführung eines Prostatakrebscreenings sind demnächst zu erwarten.

Die Autorinnen und Autoren der britischen Modellierungen diskutieren auch die Auswirkungen verschiedener etablierter Prostatakrebsmodelle auf die Schätzung der Überdiagnoseraten. Dabei betrachten sie u. a. das MISCAN-PRO-Modell des Erasmus Medical Centre Rotterdam [Microsimulation Screening Analysis] und das US-amerikanische Fred Hutchinson Cancer Research Center (FHCRC) Modell. Der Vergleich zeigt, dass die geschätzten Überdiagnoseraten zwischen und innerhalb der Modelle in Abhängigkeit vom Alter und den zugrunde liegenden epidemiologischen Daten stark variieren und von 6 % bis 82 % reichen. Die Autorengruppe diskutiert ausführlich verschiedene Limitationen des Modells und der zugrunde liegenden Daten und spricht sich für weitere klinische Studien zur Prognose von Prostatakarzinomen und Screeningstrategien aus, um wichtige Wissenslücken zu füllen und die Unsicherheit von entscheidungsanalytischen Modellen zu reduzieren.

## A5 Literatur

1. Robert Koch-Institut. Prostatakrebs (Prostatakarzinom) [online]. 2024 [Zugriff: 11.05.2026]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs\\_no\\_de.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_no_de.html).
2. Castro E, Goh C, Olmos D et al. Germline BRCA Mutations Are Associated With Higher Risk of Nodal Involvement, Distant Metastasis, and Poor Survival Outcomes in Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31(14): 1748-1757. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.1882>.
3. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2019/2020 [online]. 2023 [Zugriff: 06.11.2025]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_2023.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile).
4. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prostatakarzinom; Version 8.1; Langversion [online]. 2025 [Zugriff: 13.05.2026]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/2025-08-22\\_LL\\_Prostatakarzinom\\_Langversion\\_8.1.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/2025-08-22_LL_Prostatakarzinom_Langversion_8.1.pdf).
5. Raychaudhuri R, Lin DW, Montgomery RB. Prostate Cancer: A Review. *JAMA* 2025; 333(16): 1433-1446. <https://doi.org/10.1001/jama.2025.0228>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Prostatakarzinom-Screening mittels PSA-Test; Abschlussbericht [online]. 2020 [Zugriff: 10.10.2025]. URL: [https://www.iqwig.de/download/s19-01\\_psa-screening\\_abschlussbericht\\_v1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/s19-01_psa-screening_abschlussbericht_v1-1.pdf).
7. Bundesausschuss G. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen [online]. 2025 [Zugriff: 10.06.2026]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-4074/KFE-RL\\_2025-12-18\\_iK-2026-03-12.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-4074/KFE-RL_2025-12-18_iK-2026-03-12.pdf).
8. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer - 2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* 2024; 86(2): 148-163. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2024.03.027>.
9. Auvinen A, Tammela TLJ, Mirtti T et al. Prostate Cancer Screening with PSA, Kallikrein Panel, and MRI: The ProScreen Randomized Trial. *JAMA* 2024; 331(17): 1452-1459. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.3841>.
10. Bratt O, Godtman RA, Jiborn T et al. Population-based Organised Prostate Cancer Testing: Results from the First Invitation of 50-year-old Men. *Eur Urol* 2024; 85(3): 207-214. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.11.013>.

11. Hugosson J, Godtman RA, Wallstrom J et al. Results after Four Years of Screening for Prostate Cancer with PSA and MRI. *N Engl J Med* 2024; 391(12): 1083-1095. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2406050>.
12. Van Poppel H, Hogenhout R, Albers P et al. A European Model for an Organised Risk-stratified Early Detection Programme for Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol* 2021; 4(5): 731-739. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2021.06.006>.
13. Labrie F, Candas B, Cusan L et al. Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 2004; 59(3): 311-318. <https://doi.org/10.1002/pros.20017>.
14. Lundgren PO, Kjellman A, Norming U et al. Long-term outcome of a single intervention population based prostate cancer screening study. *J Urol* 2018; 200(1): 82-88. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.01.080>.
15. Pinsky PF, Miller E, Prorok P et al. Extended follow-up for prostate cancer incidence and mortality among participants in the prostate, lung, colorectal and ovarian randomized cancer screening trial. *BJU Int* 2019; 123(5): 854-860. <https://doi.org/10.1111/bju.14580>.
16. Erasmus MC. European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer [online]. [Zugriff: 14.12.2025]. URL: <https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/29632>.
17. Pakarainen T, Nevalainen J, Talala K et al. Number of screening rounds attended and incidence of high-risk prostate cancer in the Finnish Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (FinRSPC). *Cancer* 2021; 127(2): 188-192. <https://doi.org/10.1002/cncr.33254>.
18. de V, II, Meertens A, Hogenhout R et al. A Detailed Evaluation of the Effect of Prostate-specific Antigen-based Screening on Morbidity and Mortality of Prostate Cancer: 21-year Follow-up Results of the Rotterdam Section of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol* 2023; 84(4): 426-434. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.03.016>.
19. Stinesen Kollberg K, Holmberg E, Josefsson A et al. Prostate Specific Antigen and Biopsy Contamination in the Goteborg-1 Randomized, Population-Based, Prostate Cancer Screening Trial. *J Urol* 2022; 208(5): 1018-1027. <https://doi.org/10.1097/ju.0000000000002835>.
20. Roobol MJ, de V, II, Mansson M et al. European Study of Prostate Cancer Screening - 23-Year Follow-up. *N Engl J Med* 2025; 393(17): 1669-1680. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2503223>.
21. Villers A, Bessaoud F, Tretarre B et al. Contamination in control group led to no effect of PSA-based screening on prostate cancer mortality at 9 years follow-up: Results of the French section of European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Prog Urol* 2020; 30(5): 252-260. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2020.02.011>.

22. Remmers S, Nieboer D, Roobol MJ. The Patient Journey from Randomization to Detection of Prostate Cancer and Death: Results from ERSPC Rotterdam. *European Urology Open Science* 2023; 51: 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.euros.2023.02.013>.
23. Arsov C, Albers P, Herkommer K et al. A randomized trial of risk-adapted screening for prostate cancer in young men-Results of the first screening round of the PROBACE trial. *Int J Cancer* 2022; 150(11): 1861-1869. <https://doi.org/10.1002/ijc.33940>.
24. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2021-2023. 2025.
25. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med* 2018; 378(19): 1767-1777. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801993>.
26. Klotz L, Chin J, Black PC et al. Comparison of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy With Systematic Transrectal Ultrasonography Biopsy for Biopsy-Naive Men at Risk for Prostate Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021; 7(4): 534-542. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.7589>.
27. Nordström T, Discacciati A, Bergman M et al. Prostate cancer screening using a combination of risk-prediction, MRI, and targeted prostate biopsies (STHLM3-MRI): a prospective, population-based, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(9): 1240-1249. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00348-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00348-x).
28. Eklund M, Jäderling F, Discacciati A et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy in Prostate Cancer Screening. *N Engl J Med* 2021; 385(10): 908-920. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100852>.
29. Chinese University of Hong Kong. Extended Systematic Versus Mri-Assisted pRostate Transperineal Biopsy (SMART) [online]. 2025 [Zugriff: 12.03.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04685928>.
30. Micoli C, Discacciati A, Eklund M. STHLM3-F/U Study Protocol Long-term effects on prostate cancer mortality after the Stockholm3 prostate cancer screening trial (STHLM3). *medRxiv* 2025. <https://doi.org/10.1101/2025.02.13.25320514>.
31. Karolinska Institutet. STHLM3 - Prostate cancer diagnostic trial [online]. 2022 [Zugriff: 29.04.2026]. URL: <https://www.isrctn.com/ISRCTN84445406>.
32. Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College. China Randomized Study of Screening for Prostate Cancer [online]. 2025 [Zugriff: 16.03.2026]. URL: <https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=255823>.
33. Asan Medical Center. Development of a Patient-Tailored Prostate Cancer Diagnostic Protocol Based on Magnetic Resonance Imaging and Biomarkers [online]. 2025 [Zugriff: 15.12.2025]. URL: <https://cris.nih.go.kr/cris/search/detailSearchEn.do?seq=30857>.

34. Jeong IG. OPTIMUM-PCa: MRI- and PHI-Guided Prostate Cancer Diagnosis (OPTIMUM-PCa) [online]. 2026 [Zugriff: 12.03.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07398690>.
35. Eichler K, Hempel S, Wilby J et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* 2006; 175(5): 1605-1612. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(05\)00957-2](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(05)00957-2).
36. Carlsson SV, Mansson M, Moss S et al. Could differences in treatment between trial arms explain the reduction in prostate cancer mortality in the European randomized study of screening for prostate cancer? *Eur Urol* 2019; 75(6): 1015-1022. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.03.010>.
37. Hugosson J, Månsson M, Wallström J et al. Prostate Cancer Screening with PSA and MRI Followed by Targeted Biopsy Only. *N Engl J Med* 2022; 387(23): 2126-2137. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2209454>.
38. Dang A, Kupelian PA, Cao M et al. Image-guided radiotherapy for prostate cancer. *Translational Andrology and Urology* 2018; 7(3): 308-320.
39. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2014; 370(10): 932-942. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311593>.
40. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA et al. Fifteen-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2023; 388(17): 1547-1558. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214122>.
41. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ et al. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377(2): 132-142. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615869>.
42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 8.0 [online]. 2025. URL: [https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden\\_V8.0](https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden_V8.0).
43. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: [https://database.ich.org/sites/default/files/E3\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf).
44. 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://doi.org/10.1136/bmj.c869>.
45. European Association of Urology. Prostate Cancer [online]. 2026 [Zugriff: 17.12.2025]. URL: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>.

46. 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://doi.org/10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010>.
47. Shea BJ, Reeves BC, Wells G et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017; 358: j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>.
48. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N et al. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. *Res Synth Methods* 2020; 11(5): 617-626. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1425>.
49. Moons KGM, Wolff RF, Riley RD et al. PROBAST: A Tool to Assess Risk of Bias and Applicability of Prediction Model Studies: Explanation and Elaboration. *Ann Intern Med* 2019; 170(1): W1-W33. <https://doi.org/10.7326/M18-1377>.
50. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
51. Schulz A, Schürmann C, Skipka G et al. Performing Meta-analyses with Very Few Studies. In: Evangelou V, Veroniki AA (Ed). *Meta-Research; Methods and Protocols*. New York: Humana; 2022. S. 91-102.
52. Lilienthal J, Sturtz S, Schürmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. *Res Synth Methods* 2024; 15(2): 275-287. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1685>.
53. Veroniki AA, Jackson D, Bender R et al. Methods to calculate uncertainty in the estimated overall effect size from a random-effects meta-analysis. *Res Synth Methods* 2019; 10(1): 23-43. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1319>.
54. Fazekas T, Shim SR, Basile G et al. Magnetic Resonance Imaging in Prostate Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Oncology* 2024; 10(6): 745-754. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2024.0734>.
55. Kasivisvanathan V, Wai-Shun Chan V, Clement KD et al. VISION: An Individual Patient Data Meta-analysis of Randomised Trials Comparing Magnetic Resonance Imaging Targeted Biopsy with Standard Transrectal Ultrasound Guided Biopsy in the Detection of Prostate Cancer. *Eur Urol* 2025; 87(5): 512-523. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2024.08.022>.
56. Kasivisvanathan V, Stabile A, Neves JB et al. Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy Versus Systematic Biopsy in the Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2019; 76(3): 284-303. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.04.043>.

57. German Cancer Aid. Risk-adapted prostate cancer (PCa) early detection study based on a “baseline” PSA value in young men – a prospective multicenter randomized trial (PROBASE) [online]. 2025 [Zugriff: 12.03.2025]. URL: <https://www.isrctn.com/ISRCTN37591328>.
58. Canadian Urology Research Consortium. PRostate Evaluation for Clinically Important Disease: MRI vs Standard Evaluation Procedures (PRECISE) [online]. 2018 [Zugriff: 12.03.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02936258>.
59. University College London. PRostate Evaluation for Clinically Important Disease: Sampling Using Image-guidance Or Not? (PRECISION) [online]. 2018 [Zugriff: 12.03.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02380027>.
60. Karolinska Institutet. Long-term Outcomes of Prostate Cancer Screening (STHLM3MRI\_3) [online]. 2025 [Zugriff: 12.03.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07155759>.
61. European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer [online]. [Zugriff: 03.12.2025]. URL: <https://www.erspc.org/>.
62. Candas B, Cusan L, Gomez JL et al. Evaluation of prostatic specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate cancer. *Prostate* 2000; 45(1): 19-35. [https://doi.org/10.1002/1097-0045\(20000915\)45:1<19::aid-pros3>3.0.co;2-m](https://doi.org/10.1002/1097-0045(20000915)45:1<19::aid-pros3>3.0.co;2-m).
63. Arsov C, Becker N, Hadaschik BA et al. Prospective randomized evaluation of risk-adapted prostate-specific antigen screening in young men: the PROBASE trial. *Eur Urol* 2013; 64(6): 873-875. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.05.022>.
64. Kasivisvanathan V, Jichi F, Klotz L et al. A multicentre randomised controlled trial assessing whether MRI-targeted biopsy is non-inferior to standard transrectal ultrasound guided biopsy for the diagnosis of clinically significant prostate cancer in men without prior biopsy: a study protocol. *BMJ Open* 2017; 7(10): e017863. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017863>.
65. Gronberg H, Eklund M, Picker W et al. Prostate Cancer Diagnostics Using a Combination of the Stockholm3 Blood Test and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *Eur Urol* 2018; 74(6): 722-728. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.06.022>.
66. Karolinska Institutet. Prostate Cancer Detection Using the Stockholm3 Test and MR/Fusion Biopsies (STHLM3MR-2) [online]. 2023 [Zugriff: 26.03.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03377881>.
67. VA Office of Research and Development. Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT) (PIVOT) [online]. 2020 [Zugriff: 12.03.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00007644>.
68. University of Oxford. Prostate Testing for Cancer and Treatment (Protect) [online]. 2022 [Zugriff: 12.03.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02044172>.

69. University of Oxford. The ProtecT trial - Evaluating the effectiveness of treatment for clinically localised prostate cancer [online]. 2023 [Zugriff: 12.03.2026]. URL: <https://www.isrctn.com/ISRCTN20141297>.
70. Kohestani K, Mansson M, Arnsrud Godtman R et al. The GÖTEBORG prostate cancer screening 2 trial: a prospective, randomised, population-based prostate cancer screening trial with prostate-specific antigen testing followed by magnetic resonance imaging of the prostate. *Scandinavian Journal of Urology* 2021; 55(2): 116-124. <https://doi.org/10.1080/21681805.2021.1881612>.
71. Wallstrom J, Geterud K, Kohestani K et al. Bi- or multiparametric MRI in a sequential screening program for prostate cancer with PSA followed by MRI? Results from the Goteborg prostate cancer screening 2 trial. *Eur Radiol* 2021; 31(11): 8692-8702. <https://doi.org/10.1007/s00330-021-07907-9>.
72. Wallstrom J, Geterud K, Kohestani K et al. Prostate Cancer Screening with Magnetic Resonance Imaging: Results from the Second Round of the Goteborg Prostate Cancer Screening 2 Trial. *European Urology Oncology* 2022; 5(1): 54-60. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2021.09.001>.
73. University of Gothenburg. The GÖTEBORG prostate cancer screening 2 trial [online]. 2017 [Zugriff: 19.03.2026]. URL: <http://www.isrctn.com/ISRCTN94604465>.
74. Nevalainen J, Raitanen J, Natunen K et al. Protocol summary and statistical analysis plan for the randomized trial of early detection of clinically significant prostate cancer (ProScreen). *medRxiv* 2023. <https://doi.org/10.1101/2023.05.09.23289669>.
75. Nevalainen J, Raitanen J, Natunen K et al. Early detection of clinically significant prostate cancer: protocol summary and statistical analysis plan for the ProScreen randomised trial. *BMJ Open* 2024; 14(1): e075595. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-075595>.
76. Tampere University. A randomized trial of early detection of clinically significant prostate cancer (ProScreen) (ProScreen) [online]. 2018 [Zugriff: 19.03.2026]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03423303>.
77. Buzzoni C, Auvinen A, Roobol MJ et al. Metastatic prostate cancer incidence and prostate-specific antigen testing: new insights from the European randomized study of screening for prostate cancer. *Eur Urol* 2015; 68(5): 885-890. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.02.042>.
78. De Koning HJ, Auvinen A, Berenguer Sanchez A et al. Large-scale randomized prostate cancer screening trials: program performances in the European Randomized Screening for Prostate Cancer trial and the Prostate, Lung, Colorectal and Ovary Cancer trial. *Int J Cancer* 2002; 97(2): 237-244.

79. European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC): study book; originally designed for the Rotterdam section [online]. 1998 [Zugriff: 12.09.2019]. URL: <https://www.erspc.org/wp-content/uploads/Study-protocol-ERSPC.pdf>.
80. Godtman RA, Remmers S, Aus G et al. Intervention-related Deaths in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *European Urology Open Science* 2021; 34: 27-32. <https://doi.org/10.1016/j.euros.2021.09.014>.
81. Hugosson J, Roobol MJ, Mansson M et al. A 16-yr follow-up of the European randomized study of screening for prostate cancer. *Eur Urol* 2019; 76(1): 43-51. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.009>.
82. Kilpeläinen TP, Tammela TL, Roobol M et al. False-positive screening results in the European randomized study of screening for prostate cancer. *Eur J Cancer* 2011; 47(18): 2698-2705. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.06.055>.
83. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012; 366(11): 981-990. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113135>.
84. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360(13): 1320-1328. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810084>.
85. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European randomised study of screening for prostate cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014; 384(9959): 2027-2035. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60525-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60525-0).
86. Wolters T, Roobol MJ, Steyerberg EW et al. The effect of study arm on prostate cancer treatment in the large screening trial ERSPC. *Int J Cancer* 2010; 126(10): 2387-2393. <https://doi.org/10.1002/ijc.24870>.
87. Booth N, Rissanen P, Tammela TL et al. Health-related quality of life in the Finnish trial of screening for prostate cancer. *Eur Urol* 2014; 65(1): 39-47. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.11.041>.
88. Booth N, Rissanen P, Tammela TLJ et al. Costs of screening for prostate cancer: evidence from the Finnish randomised study of screening for prostate cancer after 20-year follow-up using register data. *Eur J Cancer* 2018; 93: 108-118. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.01.111>.
89. Ciatto S, Zappa M, Villers A et al. Contamination by opportunistic screening in the European randomized study of prostate cancer screening. *BJU Int* 2003; 92(Suppl 2): 97-100.

90. Kilpeläinen TP, Pogodin-Hannolainen D, Kemppainen K et al. Estimate of opportunistic prostate specific antigen testing in the Finnish randomized study of screening for prostate cancer. *J Urol* 2017; 198(1): 50-57. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.01.048>.
91. Kilpeläinen TP, Tammela TL, Malila N et al. Prostate cancer mortality in the Finnish randomized screening trial. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(10): 719-725. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt038>.
92. Lindberg A, Talala K, Kujala P et al. Bias-corrected estimates of effects of PSA screening decisions on the risk of prostate cancer diagnosis and death: analysis of the Finnish randomized study of screening for prostate cancer. *Int J Cancer* 2019; 145(3): 632-638. <https://doi.org/10.1002/ijc.32129>.
93. Murtola TJ, Vettenranta AM, Talala K et al. Outcomes of prostate-specific antigen-based prostate cancer screening among men using nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Eur Urol Focus* 2018; 4(6): 851-857. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.03.005>.
94. Neupane S, Steyerberg E, Raitanen J et al. Prognostic factors of prostate cancer mortality in a Finnish randomized screening trial. *Int J Urol* 2018; 25(3): 270-276. <https://doi.org/10.1111/iju.13508>.
95. Pakarainen T, Nevalainen J, Talala K et al. The number of screening cycles needed to reduce prostate cancer mortality in the Finnish section of the European randomized study of prostate cancer (ERSPC). *Clin Cancer Res* 2019; 25(2): 839-843. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1807>.
96. Saarimäki L, Tammela TL, Määttänen L et al. Family history in the Finnish prostate cancer screening trial. *Int J Cancer* 2015; 136(9): 2172-2177. <https://doi.org/10.1002/ijc.29243>.
97. Schröder FH, Hugosson J, Carlsson S et al. Screening for prostate cancer decreases the risk of developing metastatic disease: findings from the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC). *Eur Urol* 2012; 62(5): 745-752. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.05.068>.
98. Talala K, Heinavaara S, Taari K et al. Long-term health-related quality of life among men with prostate cancer in the Finnish randomized study of screening for prostate cancer. *Cancer Medicine* 2020; 9(15): 5643-5654. <https://doi.org/10.1002/cam4.3181>.
99. Vettenranta A, Murtola TJ, Raitanen J et al. Outcomes of Screening for Prostate Cancer Among Men Who Use Statins. *JAMA Oncology* 2022; 8(1): 61-68. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.5672>.
100. Vettenranta A, Murtola TJ, Talala K et al. Outcomes of prostate cancer screening among men using antidiabetic medication. *Sci Rep* 2021; 11(1): 7363. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86534-2>.

101. Walter SD, Hu J, Talala K et al. Estimating the rate of overdiagnosis with prostate cancer screening: evidence from the Finnish component of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Cancer Causes Control* 2021; 32(11): 1299-1313. <https://doi.org/10.1007/s10552-021-01480-8>.
102. Bokhorst LP, Bangma CH, Van Leenders GJ et al. Prostate-specific antigen-based prostate cancer screening: reduction of prostate cancer mortality after correction for nonattendance and contamination in the Rotterdam section of the European randomized study of screening for prostate cancer. *Eur Urol* 2014; 65(2): 329-336. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.08.005>.
103. de V, II, Remmers S, Hogenhout R et al. Prostate Cancer Mortality Among Elderly Men After Discontinuing Organised Screening: Long-term Results from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Rotterdam. *Eur Urol* 2024; 85(1): 74-81. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.10.011>.
104. Hogenhout R, Remmers S, van Slooten-Midderigh ME et al. From Screening to Mortality Reduction: An Overview of Empirical Data on the Patient Journey in European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Rotterdam After 21 Years of Follow-up and a Reflection on Quality of Life. *European Urology Oncology* 2024; 7(4): 713-720. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2023.08.011>.
105. Otto SJ, Van der Crujisen IW, Liem MK et al. Effective PSA contamination in the Rotterdam section of the European randomized study of screening for prostate cancer. *Int J Cancer* 2003; 105(3): 394-399. <https://doi.org/10.1002/ijc.11074>.
106. Remmers S, Bangma CH, Godtman RA et al. Relationship Between Baseline Prostate-specific Antigen on Cancer Detection and Prostate Cancer Death: Long-term Follow-up from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol* 2023; 84(5): 503-509. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.03.031>.
107. Roobol MJ, Kerkhof M, Schröder FH et al. Prostate cancer mortality reduction by prostate-specific antigen-based screening adjusted for nonattendance and contamination in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol* 2009; 56(4): 584-591. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.07.018>.
108. Roobol MJ, Kirkels WJ, Schröder FH. Features and preliminary results of the Dutch centre of the ERSPC (Rotterdam, the Netherlands). *BJU Int* 2003; 92(Suppl 2): 48-54.
109. Roobol MJ, Kranse R, Bangma CH et al. Screening for prostate cancer: results of the Rotterdam section of the European randomized study of screening for prostate cancer. *Eur Urol* 2013; 64(4): 530-539. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.05.030>.

110. Arnsrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H et al. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Goteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol* 2015; 68(3): 354-360. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.12.006>.
111. Carlsson SV, Arnsrud Godtman R, Pihl CG et al. Young Age on Starting Prostate-specific Antigen Testing Is Associated with a Greater Reduction in Prostate Cancer Mortality: 24-Year Follow-up of the Goteborg Randomized Population-based Prostate Cancer Screening Trial. *Eur Urol* 2023; 83(2): 103-109. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.10.006>.
112. Franlund M, Mansson M, Godtman RA et al. Results from 22 years of Followup in the Goteborg Randomized Population-Based Prostate Cancer Screening Trial. *J Urol* 2022; 208(2): 292-300. <https://doi.org/10.1097/ju.0000000000002696>.
113. Godtman RA, Kollberg KS, Pihl CG et al. The Association Between Age, Prostate Cancer Risk, and Higher Gleason Score in a Long-term Screening Program: Results from the Goteborg-1 Prostate Cancer Screening Trial. *Eur Urol* 2022; 82(3): 311-317. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.01.018>.
114. Hugosson J, Carlsson S, Aus G et al. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(8): 725-732. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(10\)70146-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(10)70146-7).
115. Hugosson J, Godtman RA, Carlsson SV et al. Eighteen-year follow-up of the Göteborg randomized population-based prostate cancer screening trial: effect of sociodemographic variables on participation, prostate cancer incidence and mortality. *Scand J Urol* 2018; 52(1): 27-37. <https://doi.org/10.1080/21681805.2017.1411392>.
116. Sahlgrenska University Hospital. The Göteborg randomised population based prostate cancer screening trial [online]. 2010 [Zugriff: 19.03.2026]. URL: <http://www.isrctn.com/ISRCTN54449243>.
117. Lujan M, Paez A, Angulo JC et al. Prostate cancer incidence and mortality in the Spanish section of the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC). *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2014; 17(2): 187-191. <https://doi.org/10.1038/pcan.2014.7>.
118. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009; 360(13): 1310-1319. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810696>.
119. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd et al. Prostate cancer screening in the randomized prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104(2): 125-132. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr500>.

120. Croswell JM, Kramer BS, Kreimer AR et al. Cumulative incidence of false-positive results in repeated, multimodal cancer screening. *Ann Fam Med* 2009; 7(3): 212-222. <https://doi.org/10.1370/afm.942>.
121. Liss MA, Chen H, Hemal S et al. Impact of family history on prostate cancer mortality in white men undergoing prostate specific antigen based screening. *J Urol* 2015; 193(1): 75-79. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.07.085>.
122. Liu X, Duan H, Liu S et al. Preliminary effects of risk-adapted PSA screening for prostate cancer after integrating PRS-specific and age-specific variation. *Frontiers in Genetics* 2024; 15: 1387588. <https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1387588>.
123. Liu X, Zhang Y, Duan H et al. Risk-stratified multi-round PSA screening for prostate cancer integrating the screening reference level and subgroup-specific progression indicators. *Eur J Med Res* 2023; 28(1): 257. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01228-x>.
124. Miller EA, Pinsky PF, Black A et al. Secondary prostate cancer screening outcomes by race in the prostate, lung, colorectal, and ovarian (PLCO) screening trial. *Prostate* 2018; 78(11): 830-838. <https://doi.org/10.1002/pros.23540>.
125. Pinsky PF, Black A, Daugherty SE et al. Metastatic prostate cancer at diagnosis and through progression in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Cancer* 2019; 125(17): 2965-2974. <https://doi.org/10.1002/cncr.32176>.
126. Pinsky PF, Black A, Kramer BS et al. Assessing contamination and compliance in the prostate component of the prostate, lung, colorectal, and ovarian (PLCO) cancer screening trial. *Clin Trials* 2010; 7(4): 303-311. <https://doi.org/10.1177/1740774510374091>.
127. Pinsky PF, Miller EA, Zhu CS et al. Overall mortality in men and women in the randomized prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *J Med Screen* 2019; 26(3): 127-134. <https://doi.org/10.1177/0969141319839097>.
128. Pinsky PF, Parnes HL, Andriole G. Mortality and complications after prostate biopsy in the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening (PLCO) trial. *BJU Int* 2014; 113(2): 254-259. <https://doi.org/10.1111/bju.12368>.
129. Pinsky PF, Prorok PC, Yu K et al. Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years. *Cancer* 2017; 123(4): 592-599. <https://doi.org/10.1002/cncr.30474>.
130. Prorok PC, Andriole GL, Bresalier RS et al. Design of the prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) cancer screening trial. *Control Clin Trials* 2000; 21(6 Suppl): 273s-309s.
131. Prorok PC, Wright P, Riley TR et al. Overall and multiphasic findings of the prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) randomized cancer screening trial. *Rev Recent Clin Trials* 2018; 13(4): 257-273. <https://doi.org/10.2174/1574887113666180409153059>.

132. National Cancer Institute. Screening for prostate cancer in older patients (PLCO screening trial) [online]. 2019 [Zugriff: 19.03.2026]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002540>.
133. Al-Monajjed R, Arsov C, Albers P. Risk-adapted prostate cancer screening-update 2021. [German]. Urologe 2021; 60(5): 592-601. <https://doi.org/10.1007/s00120-021-01505-9>.
134. Albers P, Krilaviciute A, Seibold P et al. Do We Need Early Detection of Grade Group 2 Prostate Cancer in a Screening Program for Young Men? Results from the PROBASE Screening Trial. European Urology Oncology 2025. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2025.06.007>.
135. Boschheidgen M, Albers P, Schlemmer HP et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Prostate Cancer Screening at the Age of 45 Years: Results from the First Screening Round of the PROBASE Trial. Eur Urol 2024; 85(2): 105-111. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.09.027>.
136. Krilaviciute A, Albers P, Lakes J et al. Adherence to a risk-adapted screening strategy for prostate cancer: First results of the PROBASE trial. Int J Cancer 2023; 152(5): 854-864. <https://doi.org/10.1002/ijc.34295>.
137. Kjellman A, Akre O, Norming U et al. 15-year followup of a population based prostate cancer screening study. J Urol 2009; 181(4): 1615-1621; discussion 1621. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.11.115>.
138. Ghai S, Klotz L, Pond GR et al. Comparison of Multiparametric MRI-targeted and Systematic Biopsies for Detection of Cribriform and Intraductal Carcinoma Prostate Cancer. Radiology 2024; 312(1): e231948. <https://doi.org/10.1148/radiol.231948>.
139. Klotz L, Chin J, Black PC et al. Magnetic Resonance Imaging-Targeted Versus Systematic Prostate Biopsies: 2-year Follow-up of a Prospective Randomized Trial (PRECISE). European Urology Oncology 2024; 7(3): 456-461. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2023.09.013>.
140. Bjornebo L, Discacciati A, Abbadi A et al. Prostate-specific Antigen Density as a Selection Tool Before Magnetic Resonance Imaging in Prostate Cancer Screening: An Analysis from the STHLM3MRI Randomized Clinical Trial. European Urology Focus 2025. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2025.06.008>.
141. Bjornebo L, Discacciati A, Falagarino U et al. Biomarker vs MRI-Enhanced Strategies for Prostate Cancer Screening: The STHLM3-MRI Randomized Clinical Trial. JAMA Network Open 2024; 7(4): e247131. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.7131>.
142. Nordstrom T, Annerstedt M, Glaessgen A et al. Repeated Prostate Cancer Screening Using Prostate-Specific Antigen Testing and Magnetic Resonance Imaging: A Secondary Analysis of the STHLM3-MRI Randomized Clinical Trial. JAMA Network Open 2024; 7(2): e2354577. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.54577>.

143. Nordstrom T, Jaderling F, Carlsson S et al. Does a novel diagnostic pathway including blood-based risk prediction and MRI-targeted biopsies outperform prostate cancer screening using prostate-specific antigen and systematic prostate biopsies? - protocol of the randomised study STHLM3MRI. *BMJ Open* 2019; 9(6): e027816.

<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027816>.

144. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(15): 1415-1424.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606220>.

145. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA et al. Active monitoring, radical prostatectomy and radical radiotherapy in PSA-detected clinically localised prostate cancer: the ProtecT three-arm RCT. *Health Technol Assess* 2020; 24(37): 1-176. <https://doi.org/10.3310/hta24370>.

146. Lane JA, Donovan JL, Davis M et al. Active monitoring, radical prostatectomy, or radiotherapy for localised prostate cancer: study design and diagnostic and baseline results of the ProtecT randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(10): 1109-1118.

[https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70361-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70361-4).

147. Lane JA, Hamdy FC, Martin RM et al. Latest results from the UK trials evaluating prostate cancer screening and treatment: the CAP and ProtecT studies. *Eur J Cancer* 2010; 46(17): 3095-3101. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.09.016>.

148. Wilt TJ, Brawer MK. The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial: a randomized trial comparing radical prostatectomy versus expectant management for the treatment of clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1994; 152(5 Pt 2): 1910-1914.

[https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)32413-8](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)32413-8).

149. Moon TD, Brawer MK, Wilt TJ. Prostate Intervention Versus Observation Trial (PIVOT): a randomized trial comparing radical prostatectomy with palliative expectant management for treatment of clinically localized prostate cancer. PIVOT Planning Committee. *JNCI Monographs* 1995; (19): 69-71.

150. Wilt TJ, Brawer MK. Early intervention or expectant management for prostate cancer. The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT): a randomized trial comparing radical prostatectomy with expectant management for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Semin Urol* 1995; 13(2): 130-136.

151. Wilt TJ, Brawer MK. The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT). *Oncology (Williston Park)* 1997; 11(8): 1133-1139.

152. Wilt TJ, Brawer MK, Barry MJ et al. The Prostate cancer Intervention Versus Observation Trial:VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program #407 (PIVOT): design and baseline results of a randomized controlled trial comparing radical prostatectomy to watchful waiting for men with clinically localized prostate cancer. *Contemp Clin Trials* 2009; 30(1): 81-87. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2008.08.002>.
153. Wilt TJ. The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial: VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program #407 (PIVOT): design and baseline results of a randomized controlled trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting for men with clinically localized prostate cancer. *JNCI Monographs* 2012; 2012(45): 184-190. <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgs041>.
154. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012; 367(3): 203-213. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113162>.
155. Barry MJ, Andriole GL, Culkin DJ et al. Ascertaining cause of death among men in the prostate cancer intervention versus observation trial. *Clin Trials* 2013; 10(6): 907-914. <https://doi.org/10.1177/1740774513498008>.
156. Wilt TJ. Management of low risk and low PSA prostate cancer: long term results from the prostate cancer intervention versus observation trial. *Recent Results Cancer Res* 2014; 202: 149-169. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-45195-9\\_18](https://doi.org/10.1007/978-3-642-45195-9_18).
157. Wilt TJ, Vo TN, Langsetmo L et al. Radical Prostatectomy or Observation for Clinically Localized Prostate Cancer: Extended Follow-up of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT). *Eur Urol* 2020; 77(6): 713-724. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.02.009>.
158. Bill-Axelson A, Holmberg L, Filen F et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(16): 1144-1154. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn255>.
159. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364(18): 1708-1717. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011967>.
160. Norlen BJ. Swedish randomized trial of radical prostatectomy versus watchful waiting. *Can J Oncol* 1994; 4 Suppl 1: 38-40.
161. Peking University Cancer Hospital & Institute. the Beijing Randomized Study Of Prostate Cancer Screening (BROPCS) [online]. 2023 [Zugriff: 12.03.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05961514>.

162. Asan Medical Center. Prostate Cancer Screening with MRI: A Randomized Clinical Trial Comparing Screening with PSA only [online]. 2024 [Zugriff: 14.12.2025]. URL: <https://cris.nih.go.kr/cris/search/detailSearchEn.do?seq=27065>.
163. 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://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
164. Dahm P, Brasure M, Ester E et al. Therapies for Clinically Localized Prostate Cancer [online]. 2020 [Zugriff: 13.05.2026]. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562484/pdf/Bookshelf\\_NBK562484.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562484/pdf/Bookshelf_NBK562484.pdf).
165. Tiedje D, Quer O, Breil B et al. [Use of the S3 guidelines for early detection of prostate cancer in urological practices]. *Urologe A* 2017; 56(7): 910-916. <https://doi.org/10.1007/s00120-017-0352-1>.
166. Estevan-Ortega M, de la Encarnación Castellano C, Mendiola-López A et al. Urologists' and general practitioners' knowledge, beliefs and practice relevant for opportunistic prostate cancer screening: a PRISMA-compliant systematic review. *Front Med (Lausanne)* 2024; 11: 1283654. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1283654>.
167. Estevan-Vilar M, Parker LA, Caballero-Romeu JP et al. Barriers and facilitators of shared decision-making in prostate cancer screening in primary care: A systematic review. *Prev Med Rep* 2024; 37: 102539. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2023.102539>.
168. Thomas R, Glasziou P, Rychetnik L et al. Deliberative democracy and cancer screening consent: a randomised control trial of the effect of a community jury on men's knowledge about and intentions to participate in PSA screening. *BMJ Open* 2014; 4(12): e005691. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005691>.
169. Muchadeyi MT, Hao S, Hernandez-Villafuerte K et al. Cost effectiveness analysis of prostate cancer screening strategies in Germany: A microsimulation study. *Int J Cancer* 2025; 157(8): 1662-1679. <https://doi.org/10.1002/ijc.35513>.
170. Karlsson A, Jauhiainen A, Gulati R et al. A natural history model for planning prostate cancer testing: Calibration and validation using Swedish registry data. *PLoS One* 2019; 14(2): e0211918. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211918>.
171. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prostatakarzinom; Version 6.2; Langversion [online]. 2021 [Zugriff: 10.10.2025]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version\\_6/LL\\_Prostatakarzinom\\_Langversion\\_6.2.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.2.pdf).

172. Rayner A, Forsyth J, Hanini M et al. Cost-Effectiveness of Prostate Cancer Screening for Men of Average and High Risk [online]. 2025 [Zugriff: 04.05.2026]. URL: [https://nationalscreening.blog.gov.uk/wp-content/uploads/sites/254/2025/11/SCHARR-Report-Phase-3-Prostate-Cancer-Modelling\\_FINAL.pdf](https://nationalscreening.blog.gov.uk/wp-content/uploads/sites/254/2025/11/SCHARR-Report-Phase-3-Prostate-Cancer-Modelling_FINAL.pdf).

173. 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.

174. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.5; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 29.10.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/chapter04-tech-supplonlinepdfv65270924>.

## A6 Studienlisten

### A6.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Aloufi WD, Al Mopti A, Al-Tawil A et al. Identifying Optimal Prostate Biopsy Strategy for the Detection Rate of Clinically Significant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials (RCTs) in Biopsy-Naive Population. *Cancers (Basel)* 2025; 17(3). <https://doi.org/10.3390/cancers17030458>.
2. Drost FH, Osses D, Nieboer D et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging, with or Without Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy, and Systematic Biopsy for Detecting Prostate Cancer: A Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2020; 77(1): 78-94. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.06.023>.
3. Drost FH, Osses DF, Nieboer D et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 4: CD012663. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012663.pub2>.
4. Fazekas T, Shim SR, Basile G et al. Magnetic Resonance Imaging in Prostate Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Oncology* 2024; 10(6): 745-754. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2024.0734>.
5. Hu X, Yang ZQ, Shao YX et al. MRI-targeted biopsy versus standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Abdominal Radiology* 2020; 45(10): 3283-3292. <https://doi.org/10.1007/s00261-019-02370-z>.
6. Huang Y, Wei C, Chen F et al. Comparing the biopsy strategies of prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Cancer* 2025; 25(1): 786. <https://doi.org/10.1186/s12885-025-14203-y>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Prostatakrebs: Führt die Anwendung der Fusionsbiopsie im Vergleich zur Anwendung üblicher diagnostischer Verfahren zu besseren Behandlungsergebnissen? HTA-Bericht [online]. 2021 [Zugriff: 12.03.2026]. URL: [https://www.iqwig.de/download/ht18-03\\_prostatakrebs-fusionsbiopsie\\_hta-bericht\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/ht18-03_prostatakrebs-fusionsbiopsie_hta-bericht_v1-0.pdf).
8. Kasivisvanathan V, Stabile A, Neves JB et al. Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy Versus Systematic Biopsy in the Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2019; 76(3): 284-303. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.04.043>.
9. Kasivisvanathan V, Wai-Shun Chan V, Clement KD et al. VISION: An Individual Patient Data Meta-analysis of Randomised Trials Comparing Magnetic Resonance Imaging Targeted Biopsy with Standard Transrectal Ultrasound Guided Biopsy in the Detection of Prostate Cancer. *Eur Urol* 2025; 87(5): 512-523. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2024.08.022>.

10. Matsukawa A, Yanagisawa T, Bekku K et al. Comparing the Performance of Digital Rectal Examination and Prostate-specific Antigen as a Screening Test for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology Oncology* 2024; 7(4): 697-704. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2023.12.005>.
11. Merriel SWD, Hardy V, Thompson MJ et al. Patient-Centered Outcomes From Multiparametric MRI and MRI-Guided Biopsy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *J Am Coll Radiol* 2020; 17(4): 486-495. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2019.08.031>.
12. Paschen U, Sturtz S, Fler D et al. Assessment of prostate-specific antigen screening: an evidence-based report by the German Institute for Quality and Efficiency in Health Care. *BJU Int* 2022; 129(3): 280-289. <https://doi.org/10.1111/bju.15444>.
13. Tesfai A, Norori N, Harding TA et al. Variation in harms and benefits of prostate-specific antigen screening for prostate cancer by socio-clinical risk factors: A rapid review. *BJUI Compass* 2024; 5(5): 417-432. <https://doi.org/10.1002/bco2.326>.
14. Tu X, Liu Z, Zhang C et al. Diagnostic Role of Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy for Prostate Cancer in Biopsy-Naive Men: A Meta-Analysis. *Urol Int* 2020; 104(3-4): 187-198. <https://doi.org/10.1159/000504028>.
15. Woo S, Suh CH, Eastham JA et al. Comparison of Magnetic Resonance Imaging-stratified Clinical Pathways and Systematic Transrectal Ultrasound-guided Biopsy Pathway for the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *European Urology Oncology* 2019; 2(6): 605-616. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2019.05.004>.

## **A6.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche zur Untersuchung von Screeningalgorithmen**

### **A6.2.1 Recherche zu vergleichenden Interventionsstudien zum gesamten Screeningalgorithmus (Ansatz 1, 2 und 3 [A2])**

#### **Nicht E1**

1. Exterkate L, Wegelin O, Barentsz JO et al. Incidence of significant prostate cancer after negative MRI and systematic biopsy in the FUTURE trial. *BJU Int* 2023; 131(3): 313-320. <https://doi.org/10.1111/bju.15876>.
2. Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M et al. Complications and Adverse Events of Three Magnetic Resonance Imaging-based Target Biopsy Techniques in the Diagnosis of Prostate Cancer Among Men with Prior Negative Biopsies: Results from the FUTURE Trial, a Multicentre Randomised Controlled Trial. *European Urology Oncology* 2019; 2(6): 617-624. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2019.08.007>.

### **Nicht E2**

1. Messina E, La Torre G, Pecoraro M et al. Design of a magnetic resonance imaging-based screening program for early diagnosis of prostate cancer: preliminary results of a randomized controlled trial-Prostate Cancer Secondary Screening in Sapienza (PROSA). *Eur Radiol* 2024; 34(1): 204-213. <https://doi.org/10.1007/s00330-023-10019-1>.

### **Nicht E3**

1. Chandra Engel J, Eklund M, Jaderling F et al. Diagnostic Effects of Omitting Systematic Biopsies in Prostate Cancer Screening. *European Urology Oncology* 2025; 8(2): 435-443. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2024.10.002>.

### **Nicht E4**

1. Booth N, Rissanen P, Tammela TLJ et al. Cost-effectiveness analysis of PSA-based mass screening: Evidence from a randomised controlled trial combined with register data. *PLoS One* 2019; 14(11): e0224479. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224479>.

2. Hao S, Discacciati A, Eklund M et al. Cost-effectiveness of Prostate Cancer Screening Using Magnetic Resonance Imaging or Standard Biopsy Based on the STHLM3-MRI Study. *JAMA Oncology* 2022. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.5252>.

### **Nicht E5**

1. Al-Monajjed R, Boschheidgen M, Lakes J et al. Value of Additional Systematic Cores During Magnetic Resonance Imaging-guided Targeted Biopsy in Prostate Cancer Screening for Young Men: Results from the PROBASE Trial. *European Urology Oncology* 2025. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2025.10.014>.

2. Al-Monajjed R, Boschheidgen M, Lakes J et al. Prostate Cancer Detection in Younger Men: A Comparative Analysis of Systematic and Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy in the PROBASE Trial. *Eur Urol* 2025; 88(3): 240-244. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2025.05.020>.

3. Bangma CH, van Schaik RH, Blijenberg BG et al. On the use of prostate-specific antigen for screening of prostate cancer in European Randomised Study for Screening of Prostate Cancer. *Eur J Cancer* 2010; 46(17): 3109-3119. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.09.031>.

4. Boschheidgen M, Al-Monajjed R, Lakes J et al. Combined Mri-Targeted and Systematic Biopsy in Young Men (45-54 Years) Remains Necessary - Data from the Probase Trial. *Ssrn* 2025. <https://doi.org/10.2139/ssrn.5100754>.

5. Dave P, Carlsson SV, Watts K. Randomized trials of PSA screening. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2025; 43(1): 23-28. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2024.05.014>.

6. Discacciati A, Abbadi A, Clements MS et al. Repeat Prostate Cancer Screening using Blood-based Risk Prediction or Prostate-specific Antigen in the Era of Magnetic Resonance Imaging-guided Biopsies : A Secondary Analysis of the STHLM3-MRI Randomized Clinical Trial. *European Urology Oncology* 2024. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2024.10.016>.
7. Fazekas T, Shim SR, Basile G et al. Magnetic Resonance Imaging in Prostate Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Oncology* 2024; 10(6): 745-754. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2024.0734>.
8. Garcia-Cano-Fernandez AM, Paez Borda A, Llanes Gonzalez L et al. Value of baseline PSA in predicting prostate cancer diagnosis and death. Spanish arm of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Central European Journal of Urology* 2024; 77(3): 383-388. <https://doi.org/10.5173/cej.2024.31.R1>.
9. Godtman RA, Pettersson C, Svensson L et al. Men's Acceptance of Screening for Prostate Cancer with Prostate-specific Antigen, Magnetic Resonance Imaging, and Prostate Biopsy. *European Urology Oncology* 2024; 7(3): 553-562. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2023.11.003>.
10. Guo E, Xu L, Zhang D et al. Diagnostic performance of MRI in detecting prostate cancer in patients with prostate-specific antigen levels of 4-10 ng/mL: a systematic review and meta-analysis. *Insights into Imaging* 2024; 15(1): 147. <https://doi.org/10.1186/s13244-024-01699-4>.
11. Hurwitz LM, Dogbe N, Barry KH et al. Obesity and prostate cancer screening, incidence, and mortality in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *J Natl Cancer Inst* 2023; 115(12): 1506-1514. <https://doi.org/10.1093/jnci/djad113>.
12. Josefsson A, Mansson M, Kohestani K et al. Performance of 4Kscore as a Reflex Test to Prostate-specific Antigen in the GOTEBOG-2 Prostate Cancer Screening Trial. *Eur Urol* 2024; 86(3): 223-229. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2024.04.037>.
13. Kensler KH, Johnson R, Morley F et al. Prostate cancer screening in African American men: A review of the evidence. *J Natl Cancer Inst* 2024; 116(1): 34-52. <https://doi.org/10.1093/jnci/djad193>.
14. Kovac E, Carlsson SV, Lilja H et al. Association of Baseline Prostate-Specific Antigen Level With Long-term Diagnosis of Clinically Significant Prostate Cancer Among Patients Aged 55 to 60 Years: A Secondary Analysis of a Cohort in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *JAMA Network Open* 2020; 3(1): e1919284. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.19284>.
15. Krilaviciute A, Kaaks R, Seibold P et al. Risk-adjusted Screening for Prostate Cancer- Defining the Low-risk Group by Data from the PROBACE Trial. *Eur Urol* 2024; 86(6): 493-500. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2024.04.030>.

16. Landy R, Houghton LC, Berg CD et al. Risk of Prostate Cancer-related Death Following a Low PSA Level in the PLCO Trial. *Cancer Prevention Research* 2020; 13(4): 367-376. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.Capr-19-0397>.
17. Martin RM, Dixon P, Turner E et al. Contribution of the Cluster randomised triAl of PSA testing for Prostate cancer (CAP) to the ongoing debate on the value of prostate cancer screening. *BJU Int* 2022; 129(3): 269-270. <https://doi.org/10.1111/bju.15592>.
18. Martin RM, Turner EL, Young GJ et al. Prostate-Specific Antigen Screening and 15-Year Prostate Cancer Mortality: A Secondary Analysis of the CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2024; 331(17): 1460-1470. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.4011>.
19. Matsukawa A, Yanagisawa T, Bekku K et al. Comparing the Performance of Digital Rectal Examination and Prostate-specific Antigen as a Screening Test for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology Oncology* 2024; 7(4): 697-704. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2023.12.005>.
20. Moller F, Mansson M, Wallstrom J et al. Prostate Cancers in the Prostate-specific Antigen Interval of 1.8-3 ng/ml: Results from the Goteborg-2 Prostate Cancer Screening Trial. *Eur Urol* 2024; 86(2): 95-100. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2024.01.017>.
21. Nguyen D, Ho L, Nguyen S. Understanding the study of 21-year follow-up results of the Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *World J Urol* 2023; 42(1): 3. <https://doi.org/10.1007/s00345-023-04752-x>.
22. Ola IO, Talala K, Tammela T et al. Prostate cancer incidence in men with prostate-specific antigen below 3 ng/mL: The Finnish Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Int J Cancer* 2023; 152(4): 672-678. <https://doi.org/10.1002/ijc.34274>.
23. Ola IO, Talala K, Tammela T et al. Long-term Risk of Prostate Cancer Mortality Among Men with Baseline Prostate-specific Antigen Below 3 ng/ml: Evidence from the Finnish Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *European Urology Oncology* 2025; 8(2): 452-459. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2024.11.010>.
24. Palsdottir T, Gronberg H, Hilmisson A et al. External Validation of the Rotterdam Prostate Cancer Risk Calculator and Comparison with Stockholm3 for Prostate Cancer Diagnosis in a Swedish Population-based Screening Cohort. *European Urology Focus* 2023; 9(3): 455-462. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2022.11.021>.
25. Paschen U, Sturtz S, Flier D et al. Assessment of prostate-specific antigen screening: an evidence-based report by the German Institute for Quality and Efficiency in Health Care. *BJU Int* 2022; 129(3): 280-289. <https://doi.org/10.1111/bju.15444>.
26. Pierre-Victor D, Parnes HL, Andriole GL et al. Prostate Cancer Incidence and Mortality Following a Negative Biopsy in a Population Undergoing PSA Screening. *Urology* 2021; 155: 62-69. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2021.05.060>.

27. Radtke JP, Handke AE, Haidl F et al. ERSPC trial-prostate-specific antigen (PSA)-based prostate cancer screening in older men. *Urologie* 2024; 63(11): 1155-1157. <https://doi.org/10.1007/s00120-024-02389-1>.
28. Scherer TP, Poyet C. Prognostic properties of the baseline prostate-specific antigen value-insights from the European randomized study of screening for prostate cancer. *Translational andrology and urology* 2024; 13(3): 473-475. <https://doi.org/10.21037/tau-23-606>.
29. Skalt D, Chen T, Abbadi A et al. Prostate Cancer Testing Between Screening Rounds: Evidence from the STHLM3-MRI Trial. *European Urology Oncology* 2025; 8(4): 1070-1077. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2025.05.015>.
30. Thorn JC, Turner EL, Walsh EI et al. Impact of PSA testing on secondary care costs in England and Wales: estimates from the Cluster randomised triAl of PSA testing for Prostate cancer (CAP). *BMC Health Serv Res* 2023; 23(1): 610. <https://doi.org/10.1186/s12913-023-09503-7>.
31. Vigneswaran HT, Palsdottir T, Micoli C et al. Stockholm3 Versus Prostate-specific Antigen in Prostate Cancer Screening: 9-year Outcomes Demonstrating Improved Detection of Aggressive Cancers and Reduced Overdiagnosis from the STHLM3 Trial. *Eur Urol* 2025. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2025.10.001>.
32. Voss T, Krag M, Martiny F et al. Quantification of overdiagnosis in randomised trials of cancer screening: an overview and re-analysis of systematic reviews. *Cancer Epidemiol* 2023; 84(no pagination): 102352. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2023.102352>.

#### **Nicht E6**

1. Lujan Galan M, Paez Borda A, Llanes Gonzalez L et al. Results of the spanish section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). Update after 21 years of follow-up. *Actas Urol Esp* 2020; 44(6): 430-436. <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2020.01.005>.

#### **Nicht E8**

1. Micoli C, Discacciati A, Eklund M. STHLM3-F/U Study Protocol Long-term effects on prostate cancer mortality after the Stockholm3 prostate cancer screening trial (STHLM3). *medRxiv* 2025. <https://doi.org/10.1101/2025.02.13.25320514>.

## **A6.2.2 Recherche zu vergleichenden Interventionsstudien im Anreicherungsdesign (Ansatz 2b und 3 [A2])**

### **Nicht E2**

1. Fang JH, Zhang L, Xie X et al. Comparative diagnostic accuracy of multiparametric magnetic resonance imaging-ultrasound fusion-guided biopsy versus systematic biopsy for clinically significant prostate cancer. PeerJ 2023; 11: e16614.  
<https://doi.org/10.7717/peerj.16614>.

### **Nicht E3**

1. Jiang X, Chen M, Tian J et al. Comparison of Regional Saturation Biopsy, Targeted Biopsy, and Systematic Biopsy in Patients with Prostate-specific Antigen Levels of 4-20 ng/ml: A Prospective, Single-center, Randomized Controlled Trial. European Urology Oncology 2024; 7(4): 944-953. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2023.12.002>.

2. Kars M, Cimsit C, Genc YE et al. Effectiveness of Mapping for Cognitive Prostate Biopsy: A Prospective, Randomized Study. Urology 2025; 201: 84-90.  
<https://doi.org/10.1016/j.urology.2025.03.036>.

### **Nicht E5**

1. Abbadi A, Eklund M, Lantz A et al. Evaluating the performance of existing tools to predict clinically significant prostate cancer in men with indeterminate lesions on biparametric MRI and development of a novel multiplex model: a prospective cohort study. eClinicalMedicine 2025; 82(no pagination): 103191. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2025.103191>.

2. Aloufi WD, Al Mopti A, Al-Tawil A et al. Identifying Optimal Prostate Biopsy Strategy for the Detection Rate of Clinically Significant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials (RCTs) in Biopsy-Naive Population. Cancers (Basel) 2025; 17(3): 458. <https://doi.org/10.3390/cancers17030458>.

3. Garcia-Becerra CA, Arias-Gallardo MI, Soltero-Molinar V et al. Is biparametric MRI a feasible option for detecting clinically significant prostate cancer?: A systematic review and meta-analysis. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 2025; 43(6): 396.e9-396.e17. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2024.12.262>.

4. Jaderling F, Bergman M, Engel JC et al. Tailoring biopsy strategy in the MRI-fusion prostate biopsy era: systematic, targeted or neither? BMC Urol 2024; 24(1): 168.  
<https://doi.org/10.1186/s12894-024-01553-1>.

5. Kasivisvanathan V, Wai-Shun Chan V, Clement KD et al. VISION: An Individual Patient Data Meta-analysis of Randomised Trials Comparing Magnetic Resonance Imaging Targeted Biopsy with Standard Transrectal Ultrasound Guided Biopsy in the Detection of Prostate Cancer. Eur Urol 2025; 87(5): 512-523. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2024.08.022>.

6. Leenen RCA, Venderbos LDF, Helleman J et al. Prostate Cancer Early Detection in the European Union and UK. *Eur Urol* 2025; 87(3): 326-339.  
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2024.07.019>.
7. N.J SG, C HC, M ADV et al. A comparison of prostate cancer detection rates between TRUS-GB and MRI-GB: a systematic review and meta-analysis. *African Journal of Urology* 2026; 32(1): 2. <https://doi.org/10.1186/s12301-026-00550-0>.
8. Pham THN, Schulze-Hagen MF, Rahnama'i MS. Targeted multiparametric magnetic resonance imaging/transrectal ultrasound-guided (mpMRI/TRUS) fusion prostate biopsy versus systematic random prostate biopsy: A comparative real-life study. *Cancer Reports* 2024; 7(2): e1962. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1962>.
9. Salinas-Miranda E, Birosh A, McInnes MDF et al. NPV of Biparametric and Multiparametric Prostate MRI: A Comparative Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Roentgenol* 2025; 224(5): e2432328. <https://doi.org/10.2214/ajr.24.32328>.
10. Tilki D, van den Bergh RCN, Briers E et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2024 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol* 2024; 86(2): 164-182. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2024.04.010>.
11. Wang Y, Zhu J, Qin Z et al. Optimal biopsy strategy for prostate cancer detection by performing a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cancer* 2018; 9(13): 2237-2248. <https://doi.org/10.7150/jca.24690>.
12. Yang L, Zhang T, Liu S et al. Diagnostic Performance of Multiparametric MRI for the Detection of suspected Prostate Cancer in Biopsy-Naive Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Radiol* 2025; 32(1): 260-274.  
<https://doi.org/10.1016/j.acra.2024.08.027>.
13. Zattoni F, Rajwa P, Miszczyk M et al. Transperineal Versus Transrectal Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Studies. *European Urology Oncology* 2024; 7(6): 1303-1312.  
<https://doi.org/10.1016/j.euo.2024.07.009>.

### **A6.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche zur empirischen Prüfung der Annahmen des PSA- / MRT-Screenings bei fehlender Evidenz aus Interventionsstudien zu Screeningalgorithmen**

#### **Nicht H1-1**

1. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer - 29-Year Follow-up. *N Engl J Med* 2018; 379(24): 2319-2329.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1807801>.

2. Graversen PH, Nielsen KT, Gasser TC et al. Radical prostatectomy versus expectant primary treatment in stages I and II prostatic cancer. A fifteen-year follow-up. *Urology* 1990; 36(6): 493-498. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(90\)80184-o](https://doi.org/10.1016/0090-4295(90)80184-o).
3. Holmberg L, Bill-Axelson A, Steineck G et al. Results from the Scandinavian Prostate Cancer Group Trial Number 4: a randomized controlled trial of radical prostatectomy versus watchful waiting. *JNCI Monographs* 2012; 2012(45): 230-233. <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgs025>.
4. Holmberg L, Garmo H, Andersson SO et al. Time Dependence of Outcomes in the SPCG-4 Randomized Trial Comparing Radical Prostatectomy and Watchful Waiting in Early Prostate Cancer. *Eur Urol* 2025; 88(6): 554-558. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2025.07.001>.
5. Holmberg L, Garmo H, Andersson SO et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Early Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2024; 391(14): 1362-1364. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2406108>.
6. Iversen P, Madsen PO, Corle DK. Radical prostatectomy versus expectant treatment for early carcinoma of the prostate. Twenty-three year follow-up of a prospective randomized study. *Scandinavian Journal of Urology & Nephrology Supplementum* 1995; 172: 65-72.
7. Sushentsev N, Warren AY, Colling R et al. Active Monitoring, Surgery, and Radiotherapy for Cribriform-Positive and Cribriform-Negative Prostate Cancer: A Secondary Analysis of the PROTECT Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology* 2025; 11(12): 1512-1517. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2025.4125>.

#### **Nicht H1-4**

1. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA et al. Patient-Reported Outcomes 12 Years after Localized Prostate Cancer Treatment. *NEJM Evidence* 2023; 2(4): EVIDoA2300018. <https://doi.org/10.1056/EVIDoA2300018>.
2. Fransson P, Damber JE, Widmark A. Health-related quality of life 10 years after external beam radiotherapy or watchful waiting in patients with localized prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol* 2009; 43(2): 119-126. <https://doi.org/10.1080/00365590802519396>.
3. Johansson E, Bill-Axelson A, Holmberg L et al. Time, symptom burden, androgen deprivation, and self-assessed quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting: the Randomized Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4 (SPCG-4) clinical trial. *Eur Urol* 2009; 55(2): 422-430. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.08.054>.
4. Johansson E, Steineck G, Holmberg L et al. Quality of Life after Radical Prostatectomy or Watchful Waiting With or Without Androgen Deprivation Therapy: The SPCG-4 Randomized Trial. *European Urology Oncology* 2018; 1(2): 134-142. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2018.03.003>.

5. Johansson E, Steineck G, Holmberg L et al. Long-term quality-of-life outcomes after radical prostatectomy or watchful waiting: the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(9): 891-899. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(11\)70162-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(11)70162-0).

6. Jonusas J, Patasius A, Trakymas M et al. Efficacy of focal high-dose-rate brachytherapy in the treatment of patients diagnosed with low or favourable: intermediate-risk prostate cancer-a protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2023; 13(5): e070020. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-070020>.

7. Lane A, Metcalfe C, Young GJ et al. Patient-reported outcomes in the ProtecT randomized trial of clinically localized prostate cancer treatments: study design, and baseline urinary, bowel and sexual function and quality of life. *BJU Int* 2016; 118(6): 869-879. <https://doi.org/10.1111/bju.13582>.

8. Lane JA, Donovan JL, Young GJ et al. Functional and quality of life outcomes of localised prostate cancer treatments (Prostate Testing for Cancer and Treatment [ProtecT] study). *BJU Int* 2022; 130(3): 370-380. <https://doi.org/10.1111/bju.15739>.

#### **Nicht H1-5**

1. Correction to *Lancet Oncol* 2014; 15: 1109–18. *Lancet Oncol* 2014; 15(11): e475. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70505-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70505-4).

2. Mortality Similar for Prostate Cancer Therapies. *Cancer Discov* 2016; 6(12): OF7. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.Cd-nb2016-126>.

3. Andersson SO, Andren O, Lyth J et al. Managing localized prostate cancer by radical prostatectomy or watchful waiting: Cost analysis of a randomized trial (SPCG-4). *Scand J Urol Nephrol* 2011; 45(3): 177-183. <https://doi.org/10.3109/00365599.2010.545075>.

4. Donovan JL, Lane JA, Peters TJ et al. Development of a complex intervention improved randomization and informed consent in a randomized controlled trial. *J Clin Epidemiol* 2009; 62(1): 29-36. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2008.02.010>.

5. Ebell MH. Active Surveillance for Localized Prostate Cancer: No Increased Mortality, but Higher Rates of Clinical Progression. *Am Fam Physician* 2017; 95(3): 196.

6. Gandaglia G, Tilki D, Zaffuto E et al. Are the Results of the Prostate Testing for Cancer and Treatment Trial Applicable to Contemporary Prostate Cancer Patients Treated with Radical Prostatectomy? Results from Two High-volume European Institutions. *European Urology Focus* 2019; 5(4): 545-549. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.10.013>.

7. Neal DE, Metcalfe C, Donovan JL et al. Ten-year Mortality, Disease Progression, and Treatment-related Side Effects in Men with Localised Prostate Cancer from the ProtecT Randomised Controlled Trial According to Treatment Received. *Eur Urol* 2020; 77(3): 320-330. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.10.030>.

8. Noble SM, Garfield K, Lane JA et al. The ProtecT randomised trial cost-effectiveness analysis comparing active monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *Br J Cancer* 2020; 123(7): 1063-1070. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0978-4>.
9. Ohlmann CH, Stockle M, Albers P et al. [PREFERE - Study on the rise]. *Urologe (Ausg A)* 2016; 55(3): 313-317. <https://doi.org/10.1007/s00120-016-0047-z>.
10. Roemeling S, Roobol MJ, Postma R et al. Management and survival of screen-detected prostate cancer patients who might have been suitable for active surveillance. *Eur Urol* 2006; 50(3): 475-482. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.04.019>.
11. Sanghera S, Mohiuddin S, Coast J et al. Modelling the lifetime cost-effectiveness of radical prostatectomy, radiotherapy and active monitoring for men with clinically localised prostate cancer from median 10-year outcomes in the ProtecT randomised trial. *BMC Cancer* 2020; 20(1): 971. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07276-4>.
12. Schmedders M, Janatzek S, Zimmer B. [Benefit assessment by the Federal Joint Committee: assessment of treatment strategies for low risk prostate cancer]. *Urologe (Ausg A)* 2011; 50(8): 938-943. <https://doi.org/10.1007/s00120-011-2545-3>.
13. Stockle M, Bussar-Maatz R. [Localised prostate cancer: the PREFERE trial]. *Zeitschrift für Evidenz Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 2012; 106(5): 333-335. <https://doi.org/10.1016/j.zefq.2012.05.004>.
14. Thomsen FB, Brasso K, Berg KD et al. Association between PSA kinetics and cancer-specific mortality in patients with localised prostate cancer: analysis of the placebo arm of the SPCG-6 study. *Ann Oncol* 2016; 27(3): 460-466. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv607>.
15. Vickers A, Bennette C, Steineck G et al. Individualized estimation of the benefit of radical prostatectomy from the Scandinavian Prostate Cancer Group randomized trial. *Eur Urol* 2012; 62(2): 204-209. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.04.024>.
16. Vickers A, Vertosick E, Langsetmo L et al. Estimating the Effect of Radical Prostatectomy: Combining Data From the SPCG4 and PIVOT Randomized Trials With Contemporary Cohorts. *J Urol* 2024; 212(2): 310-319. <https://doi.org/10.1097/ju.0000000000004039>.
17. Wiegel T, Albers P, Bussar-Maatz R et al. [PREFERE - the German prostatic cancer study: questions and claims surrounding study initiation in January 2013]. *Urologe (Ausg A)* 2013; 52(4): 576-579. <https://doi.org/10.1007/s00120-013-3186-5>.
18. Wiegel T, Stockle M, Bartkowiak D. PREFEREnce-based randomized evaluation of treatment modalities in low or early intermediate-risk prostate cancer. *Eur Urol* 2015; 67(1): 1-2. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.09.016>.

19. Wilt TJ, Vo TN, Langsetmo L et al. Corrigendum to "Radical Prostatectomy or Observation for Clinically Localized Prostate Cancer: Extended Follow-up of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT)" [Eur Urol 77 (2020) 713-24]. Eur Urol 2022; 81(2): e52. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.11.009>.

20. Xia J, Gulati R, Au M et al. Effects of screening on radical prostatectomy efficacy: the prostate cancer intervention versus observation trial. J Natl Cancer Inst 2013; 105(8): 546-550. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt017>.

#### **Nicht H1-6**

1. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 2005; 352(19): 1977-1984. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043739>.

2. Holmberg L, Bill-Axelson A, Helgesen F et al. A randomised trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 2002; 347(11): 781-789.

3. Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J et al. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. N Engl J Med 2002; 347(11): 790-796. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021483>.

4. Wiegel T, Albers P, Bartkowiak D et al. Results of a randomized trial of treatment modalities in patients with low or early-intermediate risk prostate cancer (PREFERE trial). J Cancer Res Clin Oncol 2021; 147(1): 235-242. <https://doi.org/10.1007/s00432-020-03327-2>.

#### **A6.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten**

##### **Nicht E2**

1. Chandran A, van Harten M, Singh D et al. Risk-stratified approach to implementing population-based prostate cancer screening in five pilot sites in the European Union: a protocol for the PRAISE-U project. Eur Urol Open Sci 2024; 70: 8-17. <https://doi.org/10.1016/j.euros.2024.09.003>.

2. European Association of Urology. PRAISE-U [online]. [Zugriff: 08.12.2025]. URL: [https://health.ec.europa.eu/non-communicable-diseases/cancer/europes-beating-cancer-plan-eu4health-financed-projects/projects/praise-u\\_en](https://health.ec.europa.eu/non-communicable-diseases/cancer/europes-beating-cancer-plan-eu4health-financed-projects/projects/praise-u_en).

##### **Nicht E3**

1. Roobol MJ, Schroder FH, Kranse R. A comparison of first and repeat (four years later) prostate cancer screening in a randomized cohort of a symptomatic men aged 55-75 years using a biopsy indication of 3.0 ng/ml (results of ERSPC, Rotterdam). Prostate 2006; 66(6): 604-612. <https://doi.org/10.1002/pros.20352>.

## Nicht E5

1. Baur ADJ, Henkel T, Johannsen M et al. A prospective study investigating the impact of multiparametric MRI in biopsy-naive patients with clinically suspected prostate cancer: The PROKOMB study. *Contemp Clin Trials* 2017; 56: 46-51.  
<https://doi.org/10.1016/j.cct.2017.03.001>.
2. Bratt O, Godtman RA, Jiborn T et al. Population-based organised prostate cancer testing: results from the first invitation of 50-year-old men. *Eur Urol* 2024; 85(3): 207-214.  
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.11.013>.
3. Deutsches Krebsforschungszentrum. Personalized early detection of prostate cancer: cancer risk factors and prevention [online]. 2025 [Zugriff: 28.11.2025]. URL: <https://www.dkfz.de/en/personalized-early-detection-of-prostate-cancer>.
4. Dubben HH. Früherkennung des Prostatakarzinoms: Schaden belegt, Nutzen nicht belegbar. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2014; 57(3): 318-326. <https://doi.org/10.1007/s00103-013-1904-1>.
5. Hamm CA, Asbach P, Pohlmann A et al. Oncological Safety of MRI-Informed Biopsy Decision-Making in Men With Suspected Prostate Cancer. *JAMA Oncol* 2025; 11(2): 145-153.  
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2024.5497>.
6. Heijnsdijk EA, de Carvalho TM, Auvinen A et al. Cost-effectiveness of prostate cancer screening: a simulation study based on ERSPC data. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107(1): 366.  
<https://doi.org/10.1093/jnci/dju366>.
7. LaGrego W. Extended ERSPC Analysis Demonstrates Long-Term Mortality Benefit of PSA Screening for Prostate Cancer [online]. 2025 [Zugriff: 02.12.2025]. URL: <https://ascopost.com/news/november-2025/extended-erspc-analysis-demonstrates-long-term-mortality-benefit-of-psa-screening-for-prostate-cancer/>.
8. Michel MS, Gschwend JE, Wullich B et al. Risikoadaptierte Prostatakarzinomfrüherkennung 2.0 – Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Urologie 2024. *Urologie* 2024; 63(9): 893-898. <https://doi.org/10.1007/s00120-024-02437-w>.
9. Muchadeyi M, Hao S, Hernandez-Villafuerte K et al. Cost-effectiveness analysis of prostate-specific antigen (PSA)-based risk-adapted screening in Germany: an early economic evaluation study. *Value Health* 2023; 26(12 Suppl): S202.
10. Prostate Cancer Research Foundation. From development to use in clinical practice – ERSPC prostate cancer risk calculator [online]. 2025 [Zugriff: 02.12.2025]. URL: <https://www.prostatecancer-riskcalculator.com/from-development-to-use-in-clinical-practice-erspc-prostate-cancer-risk-calculator#dev>.

11. Verbeek JFM, Roobol MJ. What is an acceptable false negative rate in the detection of prostate cancer? *Transl Androl Urol* 2018; 7(1): 54-60.  
<https://doi.org/10.21037/tau.2017.12.12>.

## A7 Bewertung der Qualität der Basis-SÜs

Die Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung der Basis-SÜs erfolgte in Anlehnung an AMSTAR 2, Items 1, 4 und 5 [47].

Tabelle 54: Bewertung der Informationsbeschaffung zur systematischen Übersicht Fazekas 2024 [54]

<b>1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</b>	✓ yes no
<b>4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</b>	yes ✓ partial yes no
<b>5. Did the review authors perform study selection in duplicate?</b>	✓ yes no

Tabelle 55: Bewertung der Informationsbeschaffung zur systematischen Übersicht Kavisvanathan 2025 [55,56]

<b>1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</b>	✓ yes no
<b>4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</b>	✓ yes partial yes no
<b>5. Did the review authors perform study selection in duplicate?</b>	✓ yes no

## A8 Suchstrategien

### A8.1 Bibliografische Datenbanken

#### Suche nach systematischen Übersichten

#### Suche nach systematischen Übersichten: Vergleichende Interventionsstudien zum gesamten Screeningalgorithmus (Ansatz 1, 2 und 3 [A2])

##### 1. MEDLINE

*Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to September 26, 2025

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [173] – High specificity strategy (adaptiert)

#	Searches
1	exp Prostatic Neoplasms/
2	(prostat* adj5 cancer*).ti,ab.
3	or/1-2
4	Mass Screening/
5	Early Detection of Cancer/
6	(prostat* adj2 screening*).ti,ab.
7	or/4-6
8	and/3,7
9	Cochrane database of systematic reviews.jn.
10	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
11	(meta analysis or network meta analysis or systematic review).pt.
12	or/9-11
13	12 not (exp animals/ not humans.sh.)
14	and/8,13
15	14 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
16	limit 15 to yr="2022 -Current"

##### 2. International HTA Database

*Suchoberfläche: INAHTA*

#	Searches
1	Prostatic Neoplasms[mhe]
2	prostat* AND cancer*
3	#2 OR #1
4	Mass Screening[mh]

#	Searches
5	Early Detection of Cancer[mh]
6	screening* OR screened*
7	#6 OR #5 OR #4
8	#7 AND #3
9	(*) FROM 2022 TO 2025
10	#9 AND #8

## Suche nach systematischen Übersichten: Vergleichende Interventionsstudien im Anreicherungsdesign (Ansatz 2b und 3 [A2])

### 1. MEDLINE

*Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to January 28, 2026

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [173] – High specificity strategy (adaptiert)

#	Searches
1	exp Prostatic Neoplasms/
2	(prostat* adj5 cancer*).ti,ab.
3	or/1-2
4	Magnetic Resonance Imaging/
5	Magnetic Resonance Imaging, Interventional/
6	((magnetic* adj3 resonanc* adj3 imag*) or MRI).ti,ab.
7	or/4-6
8	exp Biopsy/
9	biops*.ti,ab.
10	or/8-9
11	(detect* or diagnos*).ti,ab.
12	and/3,7,10-11
13	Cochrane database of systematic reviews.jn.
14	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
15	(meta analysis or network meta analysis or systematic review).pt.
16	or/13-15
17	16 not (exp animals/ not humans.sh.)
18	and/12,17
19	18 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
20	limit 19 to yr="2019 -Current"

## 2. International HTA Database

*Suchoberfläche: INAHTA*

#	Searches
1	Prostatic Neoplasms[mhe]
2	prostat* AND cancer*
3	#2 OR #1
4	Magnetic Resonance Imaging, Interventional[mh]
5	Magnetic Resonance Imaging[mh]
6	(magnetic* AND resonanc* AND imag*) OR MRI
7	#6 OR #5 OR #4
8	Biopsy[mhe]
9	biops*
10	#9 OR #8
11	detect* or diagnos*
12	#11 AND #10 AND #7 AND #3
13	(*) FROM 2019 TO 2026
14	#13 AND #12

### Suche nach Primärstudien

**Suche nach Primärstudien: vergleichende Interventionsstudien zum gesamten Screeningalgorithmus (Ansatz 1, 2 und 3 [A2])**

#### 1. MEDLINE

*Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to November 21, 2025

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity -maximizing version (2023 revision) [174]

#	Searches
1	exp Prostatic Neoplasms/
2	(prostat* adj5 cancer*).ti,ab.
3	or/1-2
4	Mass Screening/
5	Early Detection of Cancer/
6	(prostat* and screen*).ti,ab.

#	Searches
7	or/4-6
8	Prostate-Specific Antigen/
9	(prostat* adj1 specific* adj1 antigen*).ti,ab.
10	(PSA* adj3 (test* or screening*)).ti,ab.
11	or/8-10
12	and/3,7,11
13	exp Randomized controlled Trial/
14	controlled clinical trial.pt.
15	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
16	drug therapy.fs.
17	or/13-16
18	17 not (exp animals/ not humans.sh.)
19	and/12,18
20	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
21	hi.fs. or case report.mp.
22	or/20-21
23	19 not 22
24	23 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
25	24 and 20190515:3000.(dt).

## 2. Embase

*Suchoberfläche: Ovid*

- Embase 1974 to 2025 November 20

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Wong – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [173]

#	Searches
1	exp prostate tumor/
2	(prostat* adj5 cancer*).ti,ab.
3	or/1-2
4	exp mass screening/
5	*cancer diagnosis/
6	*early diagnosis/
7	(prostat* and screen*).ti,ab.
8	or/4-7
9	prostate specific antigen/

#	Searches
10	(prostat* adj1 specific* adj1 antigen*).ti,ab.
11	(PSA* adj3 (test* or screening*)).ti,ab.
12	or/9-11
13	(random* or double-blind*).tw.
14	placebo*.mp.
15	or/13-14
16	and/3,8,12,15
17	16 not medline.cr.
18	17 not (exp animal/ not exp human/)
19	18 not ((Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt. or NCT*.ui.)
20	19 not ((afrikaans or albanian or arabic or armenian or azerbaijani or basque or belorussian or bosnian or bulgarian or catalan or chinese or croatian or czech or danish or dutch or english or esperanto or estonian or finnish or french or gallegan or georgian or german or greek or hebrew or hindi or hungarian or icelandic or indonesian or irish gaelic or italian or japanese or korean or latvian or lithuanian or macedonian or malay or norwegian or persian or polish or polyglot or portuguese or pushto or romanian or russian or scottish gaelic or serbian or slovak or slovene or spanish or swedish or thai or turkish or ukrainian or urdu or uzbek or vietnamese) not (english or german)).lg.
21	20 and 20190515:3000.(dc).

### 3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 10 of 12, October 2025

#	Searches
#1	[mh "Prostatic Neoplasms"]
#2	(prostat*:ti,ab NEAR/5 cancer*:ti,ab)
#3	#1 OR #2
#4	[mh ^"Mass Screening"]
#5	[mh ^"Early Detection of Cancer"]
#6	(prostat*:ti,ab NEAR/2 screening*:ti,ab)
#7	#4 OR #5 OR #6
#8	[mh ^"Prostate-Specific Antigen"]
#9	("prostate-specific" NEXT antigen*):ti,ab
#10	(PSA*:ti,ab NEAR/3 (test*:ti,ab OR screening*:ti,ab))
#11	#8 OR #9 OR #10
#12	#3 AND #7 AND #11
#13	#12 not (*clinicaltrial*gov* or *trialssearch*who* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so

#	Searches
#14	#13 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)))
#15	#14 with Cochrane Library publication date Between May 2019 and Dec 2025, in Trials

## Suche nach Primärstudien: vergleichende Interventionsstudien im Anreicherungsdesign (Ansatz 2b und 3 [A2])

### MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to February 10, 2026

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity -maximizing version (2023 revision) [174]

#	Searches
1	exp Prostatic Neoplasms/
2	(prostat* adj5 cancer*).ti,ab.
3	or/1-2
4	exp Magnetic Resonance Imaging/
5	Magnetic Resonance Imaging, Interventional/
6	(magnetic* adj2 resonance* adj2 imaging*).ti,ab.
7	MRI*.ti,ab.
8	or/4-7
9	exp Image-Guided Biopsy/
10	exp Biopsy, Needle/
11	Biopsy/
12	((target* or guide* or detect*) and biops*).ti,ab.
13	or/9-12
14	and/3,8,13
15	exp Randomized controlled Trial/
16	controlled clinical trial.pt.
17	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
18	drug therapy.fs.
19	or/15-18
20	19 not (exp animals/ not humans.sh.)
21	and/14,20

#	Searches
22	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
23	hi.fs. or case report.mp.
24	or/22-23
25	21 not 24
26	25 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
27	26 and 20231107:3000.(dt).

## 2. Embase

*Suchoberfläche: Ovid*

- Embase 1974 to 2026 February 09

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Wong – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [173]

#	Searches
1	exp prostate tumor/
2	(prostat* adj5 cancer*).ti,ab.
3	or/1-2
4	nuclear magnetic resonance imaging/
5	multiparametric magnetic resonance imaging/
6	interventional magnetic resonance imaging/
7	MRI scanner/
8	(magnetic* adj2 resonance* adj2 imaging*).ti,ab.
9	MRI*.ti,ab.
10	or/4-9
11	exp prostate biopsy/
12	exp image guided biopsy/
13	((target* or guide* or detect*) and biops*).ti,ab.
14	or/11-13
15	and/3,10,14
16	(random* or double-blind*).tw.
17	placebo*.mp.
18	or/16-17
19	and/15,18
20	19 not medline.cr.
21	20 not (exp animal/ not exp human/)
22	21 not ((Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt. or NCT*.ui.)

#	Searches
23	22 not ((afrikaans or albanian or arabic or armenian or azerbaijani or basque or belorussian or bosnian or bulgarian or catalan or chinese or croatian or czech or danish or dutch or english or esperanto or estonian or finnish or french or gallegan or georgian or german or greek or hebrew or hindi or hungarian or icelandic or indonesian or irish gaelic or italian or japanese or korean or latvian or lithuanian or macedonian or malay or norwegian or persian or polish or polyglot or portuguese or pushto or romanian or russian or scottish gaelic or serbian or slovak or slovene or spanish or swedish or thai or turkish or ukrainian or urdu or uzbek or vietnamese) not (english or german)).lg.
24	23 and 20231107:3000.(dc).

### 3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 1 of 12, January 2026

#	Searches
#1	[mh "Prostatic Neoplasms"]
#2	(prostat* NEAR/5 cancer*):ti,ab
#3	#1 OR #2
#4	[mh "Magnetic Resonance Imaging"]
#5	[mh ^"Magnetic Resonance Imaging, Interventional"]
#6	(magnetic* NEAR/2 resonance* NEAR/2 imaging*):ti,ab
#7	MRI*:ti,ab
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7
#9	[mh "Image-Guided Biopsy"]
#10	[mh "Biopsy, Needle"]
#11	[mh ^Biopsy]
#12	((target* OR guide* OR detect*) AND biops*):ti,ab
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12
#14	#3 AND #8 And #13
#15	#14 not (*clinicaltrial*gov* or *trialssearch*who* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
#16	#15 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)))
#17	#15 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))) with Cochrane Library publication date Between Nov 2023 and Dec 2026, in Trials

## Suche nach Primärstudien: vergleichende Interventionsstudien zur Überprüfung der Annahme 1 (Ansatz 3 [A1])

### MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to January 26, 2026

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision) [174]

#	Searches
1	exp Prostatic Neoplasms/
2	(prostat* adj5 cancer*).ti,ab.
3	or/1-2
4	Prostatectomy/
5	Brachytherapy/
6	(prostatectomy* or radiotherapy* or brachytherapy* or (radiation* adj3 therap*)).ti,ab.
7	or/4-6
8	Watchful Waiting/
9	(active* adj3 (monitoring* or surveillance* or treatment*)).ti,ab.
10	(watchful* adj1 waiting*).ti,ab.
11	observation.ti,ab.
12	(expectant* adj3 (management* or treatment*)).ti,ab.
13	or/8-12
14	exp Randomized controlled Trial/
15	controlled clinical trial.pt.
16	(randomized or placebo or randomly).ab.
17	clinical trials as topic.sh.
18	trial.ti.
19	or/14-18
20	19 not (exp animals/ not humans.sh.)
21	and/3,7,13,20
22	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
23	hi.fs. or case report.mp.
24	or/22-23
25	21 not 24
26	25 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.

## 2. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 1 of 12, January 2026

#	Searches
#1	[mh "Prostatic Neoplasms"]
#2	(prostat* NEAR/5 cancer*):ti,ab
#3	#1 OR #2
#4	[mh ^Prostatectomy]
#5	[mh ^Brachytherapy]
#6	(prostatectomy* OR radiotherapy* OR brachytherapy* OR (radiation*NEAR/3 therap*)):ti,ab
#7	#4 OR #5 OR #6
#8	[mh ^"Watchful Waiting"]
#9	(active* NEAR/3 (monitoring* OR surveillance* OR treatment*)):ti,ab
#10	(watchful* NEAR/1 waiting*):ti,ab
#11	observation:ti,ab
#12	(expectant* NEAR/3 (management* OR treatment*)):ti,ab
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
#14	#3 AND #7 And #13
#15	#14 not (*clinicaltrial*gov* or *trialssearch*who* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
#16	#15 not ((language next (afn 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))) in Trials

### A8.2 Studienregister

#### Vergleichende Interventionsstudien zum gesamten Screeningalgorithmus (Ansatz 1, 2 und 3 [A2])

##### 1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
prostate cancer AND screening [Other terms]

## 2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

**Anbieter: World Health Organization**

- URL: <https://trialssearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
prostate cancer AND screening

## Vergleichende Interventionsstudien im Anreicherungsdesign (Ansatz 2b und 3 [A2])

### 1. ClinicalTrials.gov

**Anbieter: U.S. National Institutes of Health**

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
prostate cancer AND (magnetic resonance imaging OR MRI) AND guided biopsy [other terms]

### 2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

**Anbieter: World Health Organization**

- URL: <https://trialssearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
prostate cancer AND (magnetic resonance imaging OR MRI) AND guided biops*

## A8.3 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

### G-BA-Website und IQWiG-Website

#### G-BA

URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>

<b>Suchbegriffe</b>
Prostatakarzinom

***IQWiG***

URL: <https://www.iqwig.de/projekte/projekte-und-ergebnisse/>

<b>Suchbegriffe</b>
Prostatakarzinom, Prostatakrebs