



# **Prostatakrebscreening mittels PSA-Test**

**Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)**

Auftrag: S19-01  
Version: 1.0  
Stand: 20.12.2019

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Prostatakrebscreening mittels PSA-Test

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

18.04.2019

**Interne Auftragsnummer:**

S19-01

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

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

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

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 Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ 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.

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.

**Schlagwörter:** Reihenuntersuchung, Prostatatumoren, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

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

## **Kernaussage**

### ***Fragestellung***

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test

bei Teilnehmern ohne Verdacht auf ein Prostatakarzinom hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

### ***Fazit***

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

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

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

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Kernaussage</b> .....	<b>iv</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>ix</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>x</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung</b> .....	<b>2</b>
<b>3 Methoden</b> .....	<b>3</b>
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>5</b>
<b>4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung</b> .....	<b>5</b>
<b>4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>5</b>
<b>4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte</b> .....	<b>6</b>
<b>4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse</b> .....	<b>8</b>
<b>4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten</b> .....	<b>8</b>
4.5.1 Ergebnisse zur Gesamtmortalität.....	8
4.5.2 Ergebnisse zur prostatakarzinomspezifischen Mortalität .....	9
4.5.3 Ergebnisse zum Endpunkt Diagnosen metastatischer Prostatakarzinome .....	9
4.5.4 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	9
4.5.5 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen .....	9
4.5.6 Ergebnisse zu Schäden, die sich direkt und indirekt aus dem Screening ergeben, einschließlich der Konsequenzen von falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen (zum Beispiel Folgen von Operationen und anderen Therapien).....	10
4.5.7 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	11
4.5.8 Nutzen-Schaden-Abwägung.....	12
<b>4.6 Landkarte der Beleglage</b> .....	<b>13</b>
<b>5 Einordnung des Arbeitsergebnisses</b> .....	<b>14</b>
<b>6 Fazit</b> .....	<b>18</b>
<b>Details des Berichts</b> .....	<b>19</b>
<b>A1 Projektverlauf</b> .....	<b>19</b>
<b>A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts</b> .....	<b>19</b>
<b>A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf</b> .....	<b>19</b>
<b>A2 Methodik gemäß Berichtsplan 1.0</b> .....	<b>21</b>
<b>A2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung</b> .....	<b>21</b>
A2.1.1 Population.....	21

A2.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention .....	21
A2.1.3	Patientenrelevante Endpunkte .....	21
A2.1.4	Studientypen .....	22
A2.1.5	Studiendauer .....	22
A2.1.6	Publikationssprache .....	22
A2.1.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss .....	22
A2.1.8	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	23
<b>A2.2</b>	<b>Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten .....</b>	<b>23</b>
<b>A2.3</b>	<b>Informationsbeschaffung.....</b>	<b>24</b>
A2.3.1	Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten .....	24
A2.3.2	Umfassende Informationsbeschaffung .....	24
A2.3.3	Selektion relevanter Studien.....	25
<b>A2.4</b>	<b>Informationsbewertung und Synthese .....</b>	<b>25</b>
A2.4.1	Bewertung von systematischen Übersichten zu Screeningstudien.....	25
A2.4.2	Darstellung der Einzelstudien.....	26
A2.4.3	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....	26
A2.4.4	Metaanalysen .....	27
A2.4.5	Sensitivitätsanalysen.....	27
A2.4.6	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	28
A2.4.7	Aussagen zur Beleglage.....	28
<b>A3</b>	<b>Details der Ergebnisse .....</b>	<b>30</b>
<b>A3.1</b>	<b>Informationsbeschaffung.....</b>	<b>30</b>
A3.1.1	Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten .....	30
A3.1.2	Umfassende Informationsbeschaffung .....	30
A3.1.2.1	Bibliografische Datenbanken.....	30
A3.1.2.2	Studienregister .....	31
A3.1.2.3	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken .....	32
A3.1.2.3.1	Durch den G-BA übermittelte Dokumente .....	32
A3.1.2.3.2	Anhörung.....	32
A3.1.2.3.3	Autorenanfragen .....	32
A3.1.2.3.4	Zusätzliche relevante Studien bzw. Dokumente .....	33
A3.1.3	Resultierender Studienpool.....	34
A3.1.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse .....	34
<b>A3.2</b>	<b>Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....</b>	<b>35</b>
A3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	35
A3.2.2	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials .....	40
<b>A3.3</b>	<b>Patientenrelevante Endpunkte.....</b>	<b>40</b>

A3.3.1	Ergebnisse zur Gesamtmortalität.....	40
A3.3.2	Ergebnisse zur prostatakarzinomspezifischen Mortalität.....	42
A3.3.3	Ergebnisse zum Endpunkt Diagnosen metastatischer Prostatakarzinome .....	45
A3.3.4	Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	46
A3.3.5	Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen.....	46
A3.3.6	Ergebnisse zu Schäden, die sich direkt und indirekt aus dem Screening ergeben, einschließlich der Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen (zum Beispiel Folgen von Operationen und anderen Therapien).....	47
A3.3.6.1	Ergebnisse zu Überdiagnosen.....	47
A3.3.6.2	Ergebnisse zu falsch-positiven Screeningbefunden.....	50
A3.3.6.3	Ergebnisse zu falsch-negativen Screeningbefunden.....	52
<b>A4</b>	<b>Kommentare.....</b>	<b>53</b>
<b>A4.1</b>	<b>Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten.....</b>	<b>53</b>
<b>A4.2</b>	<b>Maßnahmen zur Verringerung der Screeningschäden.....</b>	<b>53</b>
<b>A4.3</b>	<b>Kritische Reflexion des Vorgehens.....</b>	<b>54</b>
A4.3.1	Fehlende Daten zu UEs und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	55
A4.3.2	Ausschluss von Studien sowie Nichtberücksichtigung von Studienergebnissen.....	55
A4.3.3	Differenzielle Behandlung.....	56
A4.3.4	Ableitung der Nutzen-Schaden-Abwägung auf Basis der Subgruppenanalyse zum PSA-Cut-off-Wert.....	56
A4.3.5	Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan.....	56
<b>A5</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>58</b>
<b>A6</b>	<b>Studienlisten.....</b>	<b>66</b>
<b>A6.1</b>	<b>Liste der eingeschlossenen systematischen Übersichten aus der fokussierten Recherche.....</b>	<b>66</b>
<b>A6.2</b>	<b>Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der fokussierten Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten mit Ausschlussgründen.....</b>	<b>66</b>
<b>A6.3</b>	<b>Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche mit Ausschlussgründen.....</b>	<b>67</b>
<b>A6.4</b>	<b>Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten mit Ausschlussgründen.....</b>	<b>68</b>
<b>A7</b>	<b>Die Bewertung der Qualität der berücksichtigten systematischen Übersichten aus der fokussierten Recherche.....</b>	<b>70</b>
<b>A8</b>	<b>Suchstrategien.....</b>	<b>71</b>
<b>A8.1</b>	<b>Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten .....</b>	<b>71</b>
<b>A8.2</b>	<b>Bibliografische Datenbanken (Primärstudien).....</b>	<b>72</b>
<b>A8.3</b>	<b>Studienregister (Primärstudien).....</b>	<b>75</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte .....	7
Tabelle 2: Nutzen-Schaden-Abwägung des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test pro 1000 Männer, denen das Screening angeboten wurde, anhand der absoluten Effekte .....	12
Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte .....	13
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	22
Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten .....	23
Tabelle 6: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	29
Tabelle 7: Berücksichtigte systematische Übersichten .....	30
Tabelle 8: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente.....	32
Tabelle 9: Übersicht über Autorenanfragen .....	33
Tabelle 10: Zusätzlich identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente .....	33
Tabelle 11: Studienpool der Nutzenbewertung.....	34
Tabelle 12: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse .....	35
Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien.....	35
Tabelle 14: Screeningstrategie .....	37
Tabelle 15: Ein- / Ausschlusskriterien für Männer in den Studien.....	38
Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	38
Tabelle 17: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial .....	40
Tabelle 18: Ergebnisse zur Gesamtmortalität .....	41
Tabelle 19: Ergebnisse zur prostatakarzinomspezifischen Mortalität.....	43
Tabelle 20: Ergebnisse zum Endpunkt Diagnosen metastatischer Prostatakarzinome nach median 12 Jahren.....	46
Tabelle 21: Prostatakarzinomdiagnosen und Überdiagnoserisiko (nach PSA-Cut-off-Wert).....	49
Tabelle 22: Ergebnisse der Studien zu falsch-positiven Screeningbefunden pro Screeningrunde.....	50
Tabelle 23: Ergebnisse der Studien zu falsch-positiven Screeningbefunden im Screening ....	51
Tabelle 24: Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse innerhalb von 120 Tagen nach Prostatabiopsie – Auswertung der jeweils 1. Biopsie bei Männern nach einem falsch-positiven Screeningbefund .....	52

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.....	31
Abbildung 2: Gesamtmortalität (Metaanalyse der gesamten ERSPC [7 ERSPC-Studien aus Belgien, Finnland, Italien, Niederlande, Schweden, der Schweiz und Spanien] sowie der Stockholm-Studie).....	42
Abbildung 3: Gesamtmortalität (Metaanalyse von 2 ERSPC-Studien sowie der Stockholm-Studie).....	42
Abbildung 4: Prostatakarzinomspezifische Mortalität (Metaanalyse).....	45
Abbildung 5: Prostatakarzinomspezifische Mortalität (Subgruppenanalyse nach PSA-Cut-off-Wert).....	45
Abbildung 6: Diagnosen metastatischer Prostatakarzinome (Metaanalyse).....	46

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
DRU	digital-rektale Untersuchung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
IDR	Incidence Density Ratio (Inzidenzdichtequotient)
IGeL	individuelle Gesundheitsleistung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
mpMRT	multiparametrische Magnetresonanztomografie
NICE	National Institute for Clinical Excellence and Care
PHI	Prostate Health Index
PSA	prostataspezifisches Antigen
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
TRUS	transrektaler Ultraschall
USPSTF	U.S. Preventive Services Task Force

## 1 Hintergrund

Das Prostatakarzinom ist eine bösartige Veränderung der Prostata (Vorsteherdrüse), die mit Fortschreiten der Erkrankung das unmittelbar benachbarte Gewebe (Samenblasen, Harnblase, Dickdarm) infiltrieren und Fernmetastasen bilden kann. Gemessen an der Neuerkrankungsrate stellt das Prostatakarzinom in Deutschland mit 23,0 % aller Krebserkrankungen die häufigste Tumorerkrankung des Mannes dar. Nach einer Schätzung des Robert Koch-Instituts wurde im Jahr 2014 in Deutschland bei ca. 57 370 Männern die Diagnose erstmals gestellt [1]. Als wichtigster Risikofaktor für die Entstehung eines Prostatakarzinoms wird das Alter angesehen [1,2]. So tritt das Prostatakarzinom mit einem medianen Erkrankungsalter von 72 Jahren überwiegend im fortgeschrittenen Lebensalter in Erscheinung, wohingegen es vor dem 45. bis 50. Lebensjahr kaum auftritt [1].

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

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

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

## **2 Fragestellung**

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test

bei Teilnehmern ohne Verdacht auf ein Prostatakarzinom hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

### 3 Methoden

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

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung**

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

#### **Ausschluss von Studien**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **Nichtberücksichtigung von Studien**

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

#### **4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte**

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

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkte							LQ
	Mortalität		Morbidität				LQ	
	Gesamtmortalität	Prostatakarzinomspezifische Mortalität	Diagnosen metastatischer Prostatakarzinome	UEs	Screeningschäden			
Konsequenzen der Überdiagnosen					Konsequenzen der falsch-positiven Diagnosen	Konsequenzen der falsch-negativen Diagnosen		
ERSPC gesamt <sup>a</sup>	●	●	-	-	●	-	-	-
ERSPC Belgien	-	●	-	-	●	●	-	-
ERSPC Finnland	●	●	● <sup>b</sup>	-	●	●	-	○ <sup>c</sup>
ERSPC Frankreich <sup>d</sup>	-	-	-	-	○	-	-	-
ERSPC Italien	-	●	-	-	●	●	-	-
ERSPC Niederlande	-	●	●	-	●	●	-	-
ERSPC Schweden	●	●	●	-	●	●	-	-
ERSPC Schweiz	-	●	●	-	●	-	-	-
ERSPC Spanien	-	●	-	-	●	-	-	-
PLCO	○ <sup>e</sup>	●	○ <sup>f</sup>	-	●	●	-	-
Quebec <sup>d</sup>	-	○	-	-	-	-	-	-
Stockholm	●	●	-	-	●	-	-	-

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

## **Nichtberücksichtigung von Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten**

In 3 der 9 berücksichtigten Studien wurden Daten berichtet, die als nicht verwertbar eingestuft wurden: in der PLCO-Studie zu den Endpunkten Gesamtmortalität und Diagnosen metastatischer Prostatakarzinome, in der ERSPC-Studie Finnland zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie in der Stockholm-Studie zu Überdiagnosen.

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

### **4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

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

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

### **4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten**

#### **4.5.1 Ergebnisse zur Gesamtmortalität**

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

#### **4.5.2 Ergebnisse zur prostatakarzinomspezifischen Mortalität**

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

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

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

#### **4.5.3 Ergebnisse zum Endpunkt Diagnosen metastatischer Prostatakarzinome**

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

#### **4.5.4 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität**

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

#### **4.5.5 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen**

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

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

##### **Ergebnisse zu den Konsequenzen von Überdiagnosen**

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

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

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

##### **Ergebnisse zu den Konsequenzen von falsch-positiven Screeningbefunden**

In den Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert unterhalb von 4 ng/ml erwiesen sich pro Screeningrunde etwa 76 % bis 82 % der positiven Screeningbefunde als falsch und hatten etwa 8 % bis 19 % aller Screeningteilnehmer einen falsch-positiven Screeningbefund. In diesen Studien hatten nach mindestens 3 Screeningrunden 22,3 % bis 26,1 % aller Screeningteilnehmer mindestens 1 falsch-positiven Screeningbefund.

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

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

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

### **Ergebnisse zu den Konsequenzen von falsch-negativen Screeningbefunden**

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

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

### **4.5.7 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

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

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

#### 4.5.8 Nutzen-Schaden-Abwägung

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

Endpunkte	Basisrisiko <sup>a</sup> pro 1000 Männer	Absoluter Effekt pro 1000 eingeladenen Männern [95 %-KI]	Interpretation
<b>Nutzen<sup>b</sup></b>			
prostatakarzinom-spezifische Mortalität	9	3 <sup>c</sup> [1; 5]	Das Screening mittels PSA-Test mit einem PSA-Cut-off-Wert < 4 ng/ml würde etwa 3 Männer innerhalb von etwa 16 Jahren vor dem Tod durch ein Prostatakarzinom bewahren. Vor dem Hintergrund der hohen Anzahl konkurrierender Todesursachen in der betroffenen Altersgruppe ist fraglich, ob das PSA-Screening zu einer nennenswerten Lebensverlängerung der Betroffenen führt.
Diagnosen metastatischer Prostatakarzinome	9	3 <sup>c</sup> [2; 4]	Das Screening mittels PSA-Test würde etwa 3 Männer innerhalb von etwa 12 Jahren vor dem Auftreten von Metastasen bewahren.
<b>Schaden<sup>b</sup></b>			
Konsequenzen von Überdiagnosen	-	35 [13; 56] <sup>d</sup> bis 60 [54; 66] <sup>e</sup>	Aufgrund des Screenings mittels PSA-Test mit einem PSA-Cut-off-Wert < 4 ng/ml würden etwa 35 bis 60 Männer eine nicht erforderliche Prostatakarzinomdiagnose erhalten, die zu schwerwiegenden und lang anhaltenden Komplikationen vor allem aufgrund der nicht erforderlichen Therapie, aber auch der Prostatabiopsie führen kann.
Konsequenzen falsch-positiver Screeningbefunde	-	223 <sup>f</sup> bis 261 <sup>f</sup>	Aufgrund des Screenings mittels PSA-Test mit einem PSA-Cut-off-Wert < 4 ng/ml würden 223 bis 261 Screeningteilnehmer mindestens 1-mal durch einen Prostatakarzinomverdacht, der sich nicht bestätigt, verunsichert. Die abklärende Prostatabiopsie kann in seltenen Fällen zu SUEs (z. B. einer Sepsis) führen.
a: medianes Risiko der Kontrollgruppe aus Metaanalyse b: Für die patientenrelevanten Endpunkte, die in dieser Tabelle nicht aufgeführt sind, ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden. c: Es erscheint plausibel, dass die Männer, die an einem Prostatakarzinom sterben, eine Teilmenge der Männer mit einem Prostatakarzinom sind, bei denen (zu einem früheren Zeitpunkt) Metastasen auftreten. d: ERSPC Spanien e: ERSPC Niederlande f: Bezugsgröße Screeningteilnehmer statt eingeladene Männer KI: Konfidenzintervall; PSA: prostataspezifisches Antigen; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis			

#### 4.6 Landkarte der Beleglage

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

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

Mortalität		Morbidität					Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Gesamtmortalität	Prostatakarzinom-spezifische Mortalität	Diagnosen metastatischer Prostatakarzinome	UEs	Screeningschäden			
				Konsequenzen von Überdiagnosen	Konsequenzen falsch-positiver Diagnosen	Konsequenzen falsch-negativer Diagnosen	
↔	↑ <sup>a</sup> / ↔ <sup>b</sup>	↑	-	↓↓↓ <sup>c</sup>	↓↓↓ <sup>d</sup>	-	-

↓↓: Beleg für einen geringeren Nutzen oder Beleg für einen Schaden des PSA-Screenings  
 ↑: Hinweis auf einen (höheren) Nutzen oder Hinweis auf einen geringeren Schaden des PSA-Screenings  
 ↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis  
 -: keine Daten berichtet  
 a: Subgruppe der Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert unterhalb von 4 ng/ml  
 b: Subgruppe der Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert von 4 ng/ml und höher; aufgrund der hohen Kontamination in den 2 größten Studien dieser Subgruppe ist zweifelhaft, ob der PSA-Cut-off-Wert tatsächlich das Merkmal ist, das den Unterschied zwischen den Subgruppen maßgeblich erklärt  
 c: insbesondere Komplikationen aus Prostatabiopsien und Übertherapien  
 d: insbesondere Komplikationen aus Prostatabiopsien  
 PSA: prostataspezifisches Antigen; UE: unerwünschtes Ereignis

## 5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

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

Die vorliegenden Informationen deuten nicht auf einen Publication Bias hin.

### **Nutzen-Schaden-Abwägung des Prostatakarzinomscreenings**

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

#### *Nutzen des Prostatakarzinomscreenings*

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

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

unklar ist, ob das PSA-Screening überhaupt zu einer Lebensverlängerung der Betroffenen führte, zeigt dieser Endpunkt, dass Patienten eine Belastung durch eine metastasierte Krebserkrankung erspart oder zeitlich verzögert wurde.

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

### ***Schaden des Prostatakarzinomscreenings***

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

Überdiagnostizierte Männer können vom Screening nicht profitieren. Allein die Diagnose einer potenziell tödlichen Erkrankung und deren Mitteilung stellt für die überdiagnostizierten Männer ein Schaden dar. Hinzu kommen die Belastungen durch die unnötige Prostatabiopsie und die nicht erforderliche Therapie sowie ggf. die Komplikationen derselben (zum Beispiel Impotenz, Inkontinenz), die in vielen Fällen nicht reversibel sind und aufgrund des frühen Therapiezeitpunkts lange nachwirken. In keiner der eingeschlossenen Studien wurden Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen berichtet. Laut einer Modellierung auf Basis einer systematischen Übersicht wäre mit etwa 3 zusätzlichen Männern mit dauerhafter Inkontinenz sowie 25 zusätzlichen Männern mit dauerhafter Impotenz pro 1000 Männern zu rechnen [5]. Es ist jedoch festzuhalten, dass diese Modellierung auf einem anderen Studienpool basiert und daher unausweichlich Annahmen zugrunde legt, die nicht notwendigerweise auf den Studienpool dieses Berichts zutreffen müssen.

Auch Männer, denen der Screeningtest ein falsch-positives Ergebnis liefert, profitieren nicht vom Screening. Sie erfahren ausschließlich einen Schaden in Form eines besorgniserregenden Screeningtestergebnisses, das eine unnötige Prostatabiopsie nach sich zieht. Komplikationen nach Prostatabiopsien traten bei etwa 2 % der Männer auf, bei denen zur Abklärung positiver Screeningbefunde jeweils 1 Prostatabiopsie durchgeführt wurde. Der Anteil der Screeningteilnehmer, bei denen bei einem PSA-Screening mit einem PSA-Cut-off-Wert  $< 4$  ng/ml im Studienverlauf trotz positivem PSA-Test letztlich kein Prostatakarzinom detektiert wurde, betrug etwa 22 bis 26 % (ERSPC Schweden und ERSPC Niederlande). Somit waren etwa 5 bis 6 von 1000 Screeningteilnehmern von vermeidbaren Komplikationen von Prostatabiopsien betroffen.

### ***Weitere Aspekte bei der Abwägung des Nutzens und Schadens des Prostatakarzinomscreenings***

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

Beispielsweise könnten Männer einen Vorteil bezüglich der prostatakarzinomspezifischen Mortalität stärker gewichten als einen Nachteil bezüglich der falsch-positiven Diagnosen. Eine systematische Übersicht kam zu dem Schluss, dass es unter den Männern eine große Variabilität hinsichtlich ihrer Werte und Präferenzen bezüglich des Prostatakarzinomscreenings gibt [23]. Daher lässt sich auf dieser Basis keine allgemeingültige Abwägung des Nutzens und Schadens des Prostatakarzinomscreenings ableiten. Gleichzeitig verdeutlicht dieses Ergebnis, dass bei der Entscheidung für oder gegen das PSA-Screening die individuellen Werte und Präferenzen der zu screenenden Männer zu berücksichtigen sind. Dies stimmt mit den Empfehlungen vieler der jeweils zuständigen nationalen Gesundheitsbehörden und Fachgesellschaften überein [2,10,11,24-26].

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

Im Vergleich mit dem Mammografiescreening auf Basis der Daten, die für das Merkblatt zum Mammografiescreening erhoben wurden [27], fällt auf, dass beim Prostatakarzinomscreening das Überdiagnoserisiko sowie die Anzahl der falsch-positiven Screeningbefunde um ein Vielfaches höher geschätzt werden als beim Mammografiescreening: 5 bis 7 Überdiagnosen innerhalb eines Zeitraums von 20 Jahren versus 35 bis 60 Überdiagnosen innerhalb eines Zeitraums von 16 Jahren sowie 24 falsch-positiv Screeningbefunde versus 80 bis 187 falsch-positiv Screeningbefunde (jeweils pro Screeningrunde und 1000 Personen). Die Effektschätzung bezüglich der karzinomspezifischen Mortalität liegt hingegen bei beiden Screeningverfahren in der gleichen Größenordnung (3 vermiedene Prostatakarzinomtode pro 1000 eingeladene Männer innerhalb eines Zeitraums von 16 Jahren). Diese Schätzungen machen deutlich, dass das Nutzen-Schaden-Verhältnis beim Prostatakarzinomscreening ungünstiger ausfällt als beim Mammografiescreening.

### **Umsetzung des Prostatakarzinomscreenings**

Unabhängig von der Entscheidung, in Deutschland ein Prostatakarzinomscreening mittels PSA-Test im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung anzubieten, wird es nach wie vor einen Bedarf an einer Beratung dazu geben. Gleichzeitig legen verschiedene Untersuchungen in verschiedenen Ländern (u. a. auch Deutschland) nahe, dass Männer aktuell nur unzureichend über das Prostatakarzinomscreening informiert werden und keine ergebnisoffene Beratung im Sinne einer gemeinsamen Entscheidungsfindung (Shared Decision Making) stattfindet. So werden in der Hälfte der 14 untersuchten deutschen Patienteninformationen die Vor- und Nachteile des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test nicht ausreichend neutral beschrieben [28] und es scheint ganz allgemein an der Kompetenz und der richtigen Einstellung zu mangeln, um das Konzept der gemeinsamen Entscheidungsfindung umsetzen zu können [29]. Zudem werden vor allem Männer (opportunistisch) gescreent, für die keine Evidenz aus

randomisierten Studien zur Screeningkette vorliegt, zum Beispiel Männer in einem Alter über 75 Jahren [30,31]. Dieses Problem wurde zum Anlass genommen, die Einführung eines organisierten Screeningprogramms zu fordern [30].

Wenn ein Screeningprogramm für das Prostatakarzinom in Deutschland eingeführt werden sollte, stellt sich die Frage, wie genau dieses ausgestaltet sein müsste. Leider bieten die eingeschlossenen Studien dazu keine zufriedenstellenden Informationen, denn sie weisen eine beträchtliche Heterogenität bezüglich der Screeningstrategien auf, die zudem in mehreren Studien im Studienverlauf geändert wurden. So umfasste der Screeningtest in mehreren Studien (z. B. ERSPC Niederlande) zu Studienbeginn nicht allein den PSA-Test, sondern auch andere Tests wie die DRU und den TRUS. Auch die Subgruppenanalysen ermöglichten keine Klärung dieser Frage. Dies spiegelt sich in den unterschiedlichen Empfehlungen verschiedener Leitlinien, in denen verschiedene Screeningstrategien vorgeschlagen werden, die sich nicht allein an den Ergebnissen der Studien orientieren, sondern zusätzliche Überlegungen einbeziehen [2,24,25]. Inwieweit die derzeitigen Bemühungen um einen risikobasierten Ansatz beim Screening auf Prostatakarzinom die Bewertung ändern können, bleibt abzuwarten [32].

## 6 Fazit

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

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

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

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

## Details des Berichts

### A1 Projektverlauf

#### A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

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

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

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

Eine Überarbeitung der Methoden des Berichtsplans war nicht notwendig.

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 8 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 A2.4.3: Lag für Studien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vor, so wurde auf die Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse verzichtet, weil sich das endpunktübergreifend hohe Verzerrungspotenzial der Ergebnisse direkt auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse überträgt. Dennoch wurde auch für diese Studien überprüft, ob die Ergebnisse der Endpunkte verwertbar waren.
- Spezifizierung des Abschnitts A2.4.6: Subgruppenanalysen wurden nur durchgeführt, wenn nach der Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren jeder Subgruppe mehr als 1 Studie zugeordnet werden konnte.
- Bestimmung von Überdiagnosen: Die Anzahl der Diagnosen des Prostatakarzinoms wurde jeweils für den längsten Beobachtungszeitraum ab der Randomisierung zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe verglichen. Mithilfe der Differenz wurde geschätzt, zu wie viel zusätzlichen Diagnosen des Prostatakarzinoms das PSA-Screening führt. Ein Teil

dieser zusätzlichen Diagnosen des Prostatakarzinoms sind Überdiagnosen. Die zusätzlichen Diagnosen des Prostatakarzinoms (zum Ende der Nachbeobachtung) wurden in Beziehung gesetzt zur Anzahl der eingeschlossenen Männer der Screeninggruppe.

- Berechnung der absoluten Angaben: Zur Berechnung der absoluten Effekte wurde der Inzidenzdichtequotient aus der Metaanalyse auf das mediane Risiko in der Kontrollgruppe (Basisrisiko) angewendet.

## **A2 Methodik gemäß Berichtsplan 1.0**

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

Diese Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 5.0 [33] erstellt.

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

#### **A2.1.1 Population**

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

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

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

Als Vergleichsintervention gilt kein Screening mittels PSA-Test.

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

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

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

### A2.1.4 Studientypen

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

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

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

### A2.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

### A2.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

### A2.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

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

Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Männer ohne Verdacht auf Prostatakrebs (siehe auch Abschnitt A2.1.1)
E2	Prüfintervention: Screening auf Prostatakrebs mittels PSA-Test (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E3	Vergleichsintervention: kein Screening auf Prostatakrebs mittels PSA-Test (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3 formuliert
E5	RCTs
E6	Publikationssprache: Englisch oder Deutsch
E7	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [34] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [35] 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; PSA: prostataspezifisches Antigen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

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

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

### A2.2 Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten

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

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

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

<b>Einschlusskriterien</b>	
SR1	Als Zielpopulation wird in den Einschlusskriterien der SÜ definiert: erwachsene Männer (siehe auch Abschnitt A2.1.1)
SR2	Als Prüfintervention wird in den Einschlusskriterien der SÜ definiert: Screening auf Prostatakrebs mittels PSA-Test (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
SR3	Als Vergleichsintervention wird in den Einschlusskriterien der SÜ definiert: kein Screening auf Prostatakrebs mittels PSA-Test (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
SR4	Als patientenrelevante Endpunkte werden in den Einschlusskriterien der SÜ definiert: patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3 formuliert
SR5	systematische Übersichten von RCTs
SR6	Publikationszeitraum: letzte 6 Jahre
SR7	Publikationssprache: Englisch oder Deutsch
SR8	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang ein Bericht, der den Kriterien des PRISMA-Statements [36] genügt. PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses; PSA: prostataspezifisches Antigen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SÜ: systematische Übersicht</p>	

### **A2.3 Informationsbeschaffung**

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

#### **A2.3.1 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten**

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

#### **A2.3.2 Umfassende Informationsbeschaffung**

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

##### **Primäre Informationsquellen**

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

##### **Weitere Informationsquellen und Suchtechniken**

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

### **A2.3.3 Selektion relevanter Studien**

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

Die im Rahmen der fokussierten Informationsbeschaffung identifizierten systematischen Übersichten werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 5) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Aus den relevanten systematischen Übersichten werden anschließend die jeweils eingeschlossenen Primärstudien extrahiert und auf ihre Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4) geprüft. Die gesamte oben beschriebene Selektion erfolgt durch 1 Reviewerin bzw. 1 Reviewer.

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

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

#### **Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen**

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

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

Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen werden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

### **A2.4 Informationsbewertung und Synthese**

#### **A2.4.1 Bewertung von systematischen Übersichten zu Screeningstudien**

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

#### **A2.4.2 Darstellung der Einzelstudien**

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

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

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

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

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Probanden zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

#### **A2.4.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

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

##### **A: Kriterien zur endpunktübergreifenden Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

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

##### **B: Kriterien zur endpunktspezifischen Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

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

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

#### **A2.4.4 Metaanalysen**

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wird die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [37] untersucht. Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ( $p \geq 0,05$ ), wird davon ausgegangen, dass die Schätzung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts sinnvoll ist. Im Fall von mindestens 5 Studien erfolgt die Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp und Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule und Mandel [38]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, werden bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet. Dazu müssen die Studien ausreichend ähnlich sein und es darf keine Gründe geben, die gegen die Anwendung eines Modells mit festem Effekt sprechen. Ist ein Modell mit festem Effekt nicht vertretbar, kann eine qualitative Zusammenfassung erfolgen.

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

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie z. B. das Betabinomialmodell bei binären Daten [39] angewendet werden.

#### **A2.4.5 Sensitivitätsanalysen**

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die beispielsweise durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestuftes Ergebnis kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.4.7).

#### **A2.4.6 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Probanden eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.4.7).

#### **A2.4.7 Aussagen zur Beleglage**

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

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 6 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit.

Tabelle 6: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

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

## **A3 Details der Ergebnisse**

### **A3.1 Informationsbeschaffung**

#### **A3.1.1 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten**

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

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

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

Aus diesen beiden systematischen Übersichten konnten 5 Primärstudien extrahiert werden, die daraufhin geprüft wurden, inwieweit sie die Einschlusskriterien dieses Berichts erfüllen (siehe Abschnitt A2.1). 1 dieser 5 Studien, die Studie ERSPC, wurde im vorliegenden Bericht aufgrund der unterschiedlichen länderspezifischen Screeningstrategien (siehe Tabelle 14) als 8 Einzelstudien betrachtet. Somit lagen aus den systematischen Übersichten 12 Primärstudien vor. Von diesen wurden 11 Primärstudien (28 Dokumente) als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert. Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.2.

Tabelle 7: Berücksichtigte systematische Übersichten

<b>Systematische Übersicht</b>	<b>Vollpublikation</b>
Fenton 2018	ja [3,40]
Ilic 2018	ja [5]

#### **A3.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung**

##### **A3.1.2.1 Bibliografische Datenbanken**

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

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

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

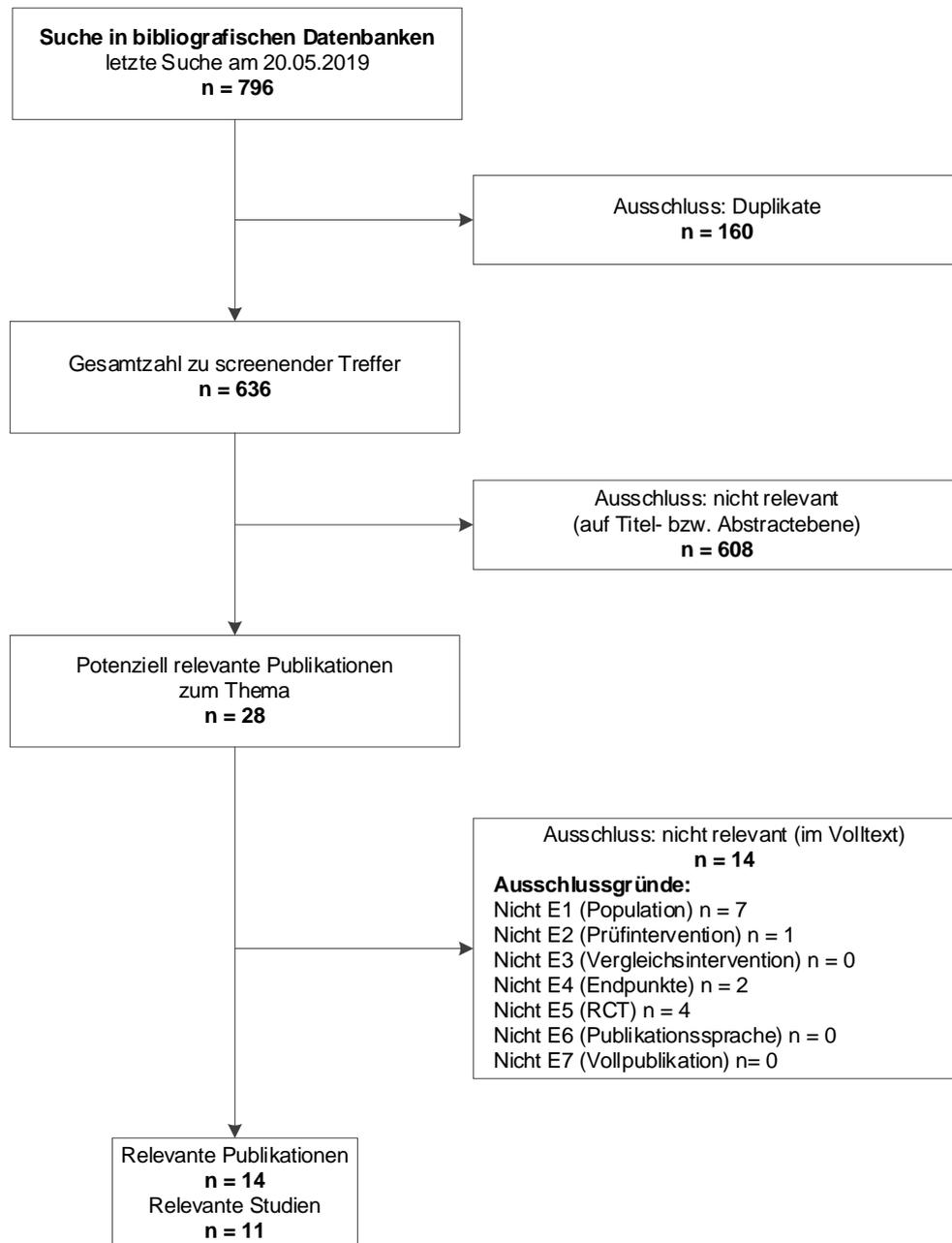


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

### A3.1.2.2 Studienregister

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

Tabelle 8: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Studienregister-ID	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
ERSPC <sup>a</sup>	NTR156	Netherlands Trial Register [13]	nein
ERSPC Schweden (Göteborg)	ISRCTN54449243, NTR156	ISRCTN Registry [41] Netherlands Trial Register [13]	nein
PLCO	NCT00002540	ClinicalTrials.gov [42]	ja [43]
a: Für alle ERSPC-Studien wurde ein gemeinsamer Studienregistereintrag angelegt.			

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

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

### A3.1.2.3 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

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

#### A3.1.2.3.1 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

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

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

#### A3.1.2.3.2 Anhörung

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

#### A3.1.2.3.3 Autorenanfragen

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

Tabelle 9: Übersicht über Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
ERSPC gesamt	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ergebnisse zum Endpunkt Diagnosen metastatischer Prostatakarzinome</li> </ul>	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anteil der Männer mit einem Prostatakarzinom, bei denen die Metastasen mittels Bildgebung nachgewiesen wurden</li> </ul>
ERSPC Frankreich	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ergebnisse zur prostatakarzinomspezifischen Mortalität</li> </ul>	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ergebnisse werden in Kürze publiziert</li> </ul>
ERSPC Niederlande	<ul style="list-style-type: none"> <li>Subgruppenanalyse nach Anzahl der geplanten Screeningrunden<sup>a</sup> (bis zu 3 Screeningrunden versus mehr als 3 Screeningrunden) zur prostatakarzinomspezifischen Mortalität</li> </ul>	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dazu sind eigene Analysen geplant.</li> </ul>
ERSPC Schweden	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ergebnisse zum Endpunkt Diagnosen metastatischer Prostatakarzinome</li> </ul>	nein	-
ERSPC Italien und ERSPC Schweiz	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl der geplanten Screeningrunden</li> </ul>	nein	-

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

#### A3.1.2.3.4 Zusätzliche relevante Studien bzw. Dokumente

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

Tabelle 10: Zusätzlich identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente [Zitat]
ERSPC-Studien	de Koning 2002 [44]
ERSPC Niederlande	Roobol 2009 [45], Roobol 2003 [46]
Stockholm	Kjellman 2009 [47]

Die Publikation de Koning 2002 [44] wurde über die ERSPC-Publikation Schröder 2009 [48] identifiziert, aus der hervorging, dass es ursprünglich auch eine portugiesische ERSPC-Studie gab. Die Publikation Roobol 2009 [45] wurde über die Referenzliste der Publikation zur ERSPC Niederlande Kilpeläinen 2011 [49] und die Publikation Roobol 2003 [46] über die Referenzliste der Publikation zur ERSPC Niederlande Roobol 2013 [50] identifiziert. Die Publikation Kjellman 2009 [47] zur relevanten Studie Stockholm wurde über die Referenzliste der Stockholm-Publikation Lundgren 2018 [15] identifiziert.

### A3.1.3 Resultierender Studienpool

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

Tabelle 11: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern
ERSPC Belgien	ja [6,18,44,48,49,51-54]	ja [13] / nein
ERSPC Finnland	ja [6,18,21,44,48,49,51-63]	
ERSPC Frankreich <sup>a</sup>	ja [6,18,48,52,54]	
ERSPC Italien	ja [6,18,44,48,49,51-54]	
ERSPC Niederlande	ja [6,18,21,44-46,48-54,64,65]	
ERSPC Schweden	ja [6,18,21,44,48,49,51-54,66-68]	ja [41] / nein
ERSPC Schweiz	ja [6,18,21,44,48,51-54]	ja [13] / nein
ERSPC Spanien	ja [6,18,44,48,51-54]	
PLCO	ja [16,17,69-79]	ja [42] / ja [43]
Quebec <sup>a</sup>	ja [14]	nein / nein
Stockholm	ja [15,47]	nein / nein

a: in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt

### A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

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

Tabelle 12: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Dokumentart, ggf. Studienregister-ID, Zitat	Studientyp	Screeningtests	Geplante Fallzahl	Status (ggf. geplantes Studienende)
ERSPC Portugal	Vollpublikation, de Koning 2002 <sup>a</sup> [44]	RCT	PSA, DRU	2111 <sup>b</sup>	abgebrochen
GÖTEBORG 2	Studienregistereintrag, ISRCTN94604465 [80]	RCT, 4-armig	PSA, mpMRT	40 000	laufend (2040)
ProScreen	Studienregistereintrag, NCT03423303 [81]	RCT, 2-armig	PSA, mpMRT, 4k-Score <sup>c</sup>	11 056	laufend (2028)

a: identifiziert über die ERSPC-Publikation Schröder 2009 [48], aus der hervorging, dass es ursprünglich auch eine portugiesische ERSPC-Studie gab  
b: eingeschlossene Personen  
c: Score aus 4 verschiedenen Kallikreinen  
DRU: digital-rektale Untersuchung; mpMRT: multiparametrische Magnetresonanztomografie;  
PSA: prostataspezifisches Antigen; RCT: Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

### A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

#### A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

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

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Personenzahl (randomisiert) N	Ort und Zeitraum der Rekrutierung	Nachbeobachtung ab Randomisierung	Relevante Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Einverständniserklärung zur Studienteilnahme nach Randomisierung</b>				
Quebec	46 486	Kanada, 1988 <sup>e</sup>	11 Jahre	<b>primär:</b> prostatakarzinom-spezifische Mortalität
Stockholm	26 602	Schweden, 1988 <sup>f</sup>	20 Jahre	<b>primär:</b> prostatakarzinom-spezifische Mortalität <b>sekundär:</b> Gesamtmortalität
<b>Einverständniserklärung zur Studienteilnahme vor Randomisierung</b>				
ERSPC Belgien	10 359	Belgien, 1991 bis 2003	median 16 Jahre	<b>primär:</b> prostatakarzinom-spezifische Mortalität
ERSPC Niederlande	42 368	Niederlande, 1993 bis 2000	median 16 Jahre	<b>primär:</b> prostatakarzinom-spezifische Mortalität <b>sekundär:</b> Diagnosen metastatischer Prostatakarzinome
ERSPC Schweiz	10 309	Schweiz, 1998 bis 2003	median 13 Jahre	<b>primär:</b> prostatakarzinom-spezifische Mortalität <b>sekundär:</b> Diagnosen metastatischer Prostatakarzinome
ERSPC Spanien	3702	Spanien, 1996 bis 1999	median 16 Jahre	<b>primär:</b> prostatakarzinom-spezifische Mortalität
PLCO	76 683	USA, 1993 bis 2001	median 17 Jahre	<b>primär:</b> prostatakarzinom-spezifische Mortalität <b>sekundär:</b> Gesamtmortalität
<p>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.</p> <p>b: eigene Berechnung</p> <p>c: Außer zu Diagnosen von Prostatakarzinomen (notwendig zur Berechnung der Überdiagnosen) wurden von dieser Studie noch keine Daten veröffentlicht.</p> <p>d: Alle Teilnehmer wurden am gleichen Tag randomisiert: am 31.12.1994.</p> <p>e: Alle Teilnehmer wurden am gleichen Tag randomisiert: am 15.11.1988.</p> <p>f: Alle Teilnehmer wurden am gleichen Tag randomisiert: am 01.04.1988.</p> <p>k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierte Personen</p>				

Tabelle 14: Screeningstrategie

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

a: DRU bis zur 2. Screeningrunde, TRUS in der 1. Screeningrunde

b: 1992–1994  $\geq 10$  ng/ml, 1995–1998  $\geq 4$  ng/ml, ab 1999  $\geq 3$  ng/ml; in der 1. Screeningrunde zusätzlich auffällige DRU und / oder auffälliger TRUS, in der 2. Screeningrunde zusätzlich auffällige DRU

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

d: Der Abstand zwischen der 1. und 2. Screeningrunde betrug 7 Jahre.

e: bis 1998 DRU

f: bis Januar 1996 auffällige DRU und / oder auffälliger TRUS

g: bis April 1997  $\geq 4$  ng/ml, bis Januar 1996 auffällige DRU und / oder auffälliger TRUS

h: 1995–1998  $\geq 3,4$  ng/ml, 1999–2004  $\geq 2,9$  ng/ml, ab 2005  $\geq 2,5$  ng/ml

i: Die Intervention bestand nicht allein aus dem Prostatakarzinomscreening, sondern umfasste zusätzlich das Screening auf Darm- und Lungenkrebs.

j: bei Männern, die vor Mai 1994 randomisiert wurden, 4 jährliche PSA-Screeningrunden (T0–T3) und bei Männern, die zwischen Juni 1994 und Mai 1995 randomisiert wurden, 5 PSA-Screeningrunden (T0–T3 und T5)

DRU: digital-rektale Untersuchung; PSA: prostataspezifisches Antigen; TRUS: transrektaler Ultraschall

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

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

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen

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

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	PSA-Tests			Biopsien	
			PSA- Testrate <sup>a</sup> %	Anzahl PSA- Tests pro Screening- teilnehmer MW (SD)	PSA- Testrate vor Studien- beginn %	Anzahl Männer mit mindestens 1 Biopsie <sup>b</sup> n	Biopsie- rate <sup>b,c</sup> %
<b>ERSPC Niederlande</b>		63,2 (k. A.)			k. A.		
Screening	21 206	k. A.	94	2,2 <sup>g</sup>	k. A.	6187	91
Vergleich	21 162	k. A.	k. A. <sup>h</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>ERSPC Schweden</b>		56,4 (k. A.)			k. A.		
Screening	9957	k. A.	76	4,1	k. A.	1430	93
Vergleich	9954	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>ERSPC Schweiz</b>		61,0 (k. A.)			k. A.		
Screening	5158	k. A.	97	2,5	k. A.	1494	86
Vergleich	5151	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>ERSPC Spanien</b>		56,6 (k. A.)			k. A.		
Screening	1840	k. A.	100	1,8	k. A.	244	75
Vergleich	1862	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>PLCO</b>		62,7 (5,3)			k. A.		
Screening	38 340	62,7 (5,3)	94	5,0	49,3	k. A.	k. A.
Vergleich	38 343	62,7 (5,3)	86 <sup>i</sup>	2,7 <sup>i</sup>	50,8 <sup>i</sup>	k. A.	k. A.
<b>Quebec</b>		k. A.			k. A.		
Screening	31 133	k. A.	24	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Vergleich	15 353	k. A.	7	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Stockholm</b>					k. A.		
Screening	2400	62,4 [54,1; 70,2] <sup>j</sup>	74	< 1	k. A.	k. A.	k. A.
Vergleich	25 081	62,3 [54,3; 70,2] <sup>j</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

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

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

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

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

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

f: eigene Berechnung

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

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

i: laut Selbstausskunft der Studienteilnehmer

j: [Minimum; Maximum]

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

### A3.2.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

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

Tabelle 17: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung <sup>a</sup>	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial <sup>b</sup>
			Teilnehmende Personen	Behandelnde Personen			
ERSPC Belgien	ja	unklar	nein	nein	unklar <sup>c</sup>	ja	hoch
ERSPC Finnland	ja	unklar <sup>d</sup>	nein	nein	unklar <sup>c</sup>	ja	hoch
ERSPC Italien	ja	unklar <sup>d</sup>	nein	nein	unklar <sup>c</sup>	ja	hoch
ERSPC Niederlande	ja	unklar	nein	nein	unklar <sup>c</sup>	ja	hoch
ERSPC Schweden	ja	unklar <sup>d</sup>	nein	nein	unklar <sup>c</sup>	ja	hoch
ERSPC Schweiz	ja	unklar	nein	nein	unklar <sup>c</sup>	ja	hoch
ERSPC Spanien	ja	unklar	nein	nein	unklar <sup>c</sup>	ja	hoch
PLCO	ja	unklar	nein	nein	ja	nein <sup>e</sup>	hoch
Stockholm	unklar	unklar <sup>d</sup>	nein	nein	ja	nein <sup>f</sup>	hoch

a: keine Angaben zum Vorgehen der Verdeckung der Gruppenzuteilung  
b: Da ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vorliegt, überträgt sich diese Bewertung direkt auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. Daher wird auf die Bewertung endpunktspezifischer Kriterien verzichtet.  
c: fehlende / diskrepante Angaben zur statistischen Methodik bei Fehlen einer Designpublikation / eines Studienprotokolls  
d: Einverständniserklärung zur Studienteilnahme nach Randomisierung  
e: Die Intervention bestand nicht allein aus dem Screening auf Prostatakarzinome, sondern auch aus dem Screening auf kolorektale Karzinome und Lungenkarzinome. Eine Beeinflussung des Prostatakarzinomscreenings durch die beiden anderen Screenings kann nicht ausgeschlossen werden.  
f: diskrepante Angaben zur Anzahl der Männer in der Screening- und Kontrollgruppe sowohl innerhalb von als auch zwischen den Publikationen

## A3.3 Patientenrelevante Endpunkte

### A3.3.1 Ergebnisse zur Gesamtmortalität

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

Tabelle 18: Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Studie (Altersgruppe; medianes Follow-up in Jahren)	Screening					Vergleich					Intervention vs. Vergleich		
	N	Männer mit Ereignissen				N	Männer mit Ereignissen				IDR	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%	Personen- jahre	Ereignisse pro 1000 Personen- jahre		n	%	Personen- jahre	Ereignisse pro 1000 Personen- jahre			
<b>ERSPC</b>													
gesamt <sup>a</sup> (50–74; 16)	82 816	24 041	29,0	1 115 179	21,56	99 183	29 002	29,2	1 336 046	21,71	0,99 <sup>b</sup>	[0,98; 1,01] <sup>b</sup>	0,460 <sup>b</sup>
gesamt <sup>a</sup> (55–69; 16)	72 890	20 352	27,9	985 382	20,65	89 351	25 365	28,4	1 207 411	21,01	0,99 <sup>b</sup>	[0,97; 1,01] <sup>b</sup>	0,338 <sup>b</sup>
Finnland (55–67; k. A. <sup>c</sup> )	31 867	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	48 282	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	1,00 <sup>d</sup>	[0,97; 1,02] <sup>d</sup>	k. A.
Schweden (50–64; k. A. <sup>e</sup> )	9950	2844	28,6	k. A.	18,3	9949	2857	28,7	k. A.	18,4	0,99 <sup>b</sup>	[0,94; 1,05] <sup>b</sup>	k. A.
<b>Stockholm</b>													
(55–70; k. A. <sup>f</sup> )	2400	1420	59,2	k. A.	k. A.	25 081 <sup>g</sup>	14 703	58,6	k. A.	k. A.	1,01 <sup>b</sup>	[0,95; 1,06] <sup>b</sup>	k. A.
a: Gesamtauswertung patientenindividueller Daten der 7 ERSPC-Studien aus Belgien, Finnland, Italien, Niederlande, Schweden, der Schweiz und Spanien b: Poisson-Regression c: Spannweite: 14 bis 17 Jahre d: Hazard Ratio mit zugehörigen 95 %-KIs aus einer Cox-Regression (mit zeitabhängigen Kovariablen und Altersadjustierung) e: Follow-up ab Randomisierung: 18 Jahre f: mittleres Follow-up (Spannweite): 15,4 Jahre (0,2 bis 20,8 Jahre) g: eigene Berechnung IDR: Inzidenzdichtequotient; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Männer mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Männer													

## Metaanalysen

Screening vs. kein Screening  
Gesamtmortalität  
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)

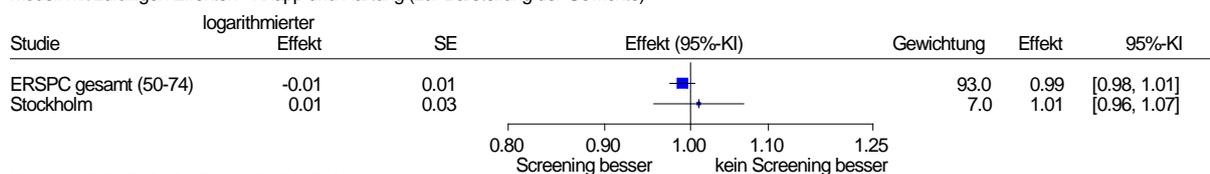


Abbildung 2: Gesamtmortalität (Metaanalyse der gesamten ERSPC [7 ERSPC-Studien aus Belgien, Finnland, Italien, Niederlande, Schweden, der Schweiz und Spanien] sowie der Stockholm-Studie); eine Effektschätzung erfolgte nicht, da das 95 %-Konfidenzintervall breiter ist als die Vereinigung der 95 %-Konfidenzintervalle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

Screening vs. kein Screening - Sensitivitätsanalyse  
Gesamtmortalität  
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

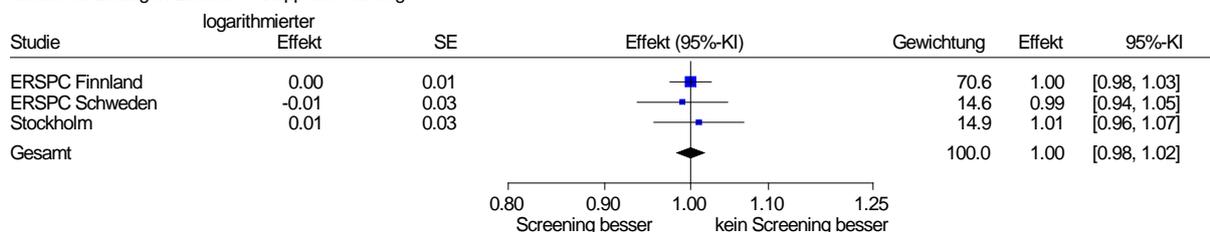


Abbildung 3: Gesamtmortalität (Metaanalyse von 2 ERSPC-Studien sowie der Stockholm-Studie)

### A3.3.2 Ergebnisse zur prostatakarzinomspezifischen Mortalität

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

Tabelle 19: Ergebnisse zur prostatakarzinomspezifischen Mortalität

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

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Ergebnisse zur prostatakarzinomspezifischen Mortalität (Fortsetzung)

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

a: Die Prozentangaben in dieser Tabelle wurden selbst berechnet.  
 b: Gesamtauswertung patientenindividueller Daten der ERSPC-Studien aus Belgien, Finnland, Italien, Niederlande, Schweden, der Schweiz und Spanien  
 c: Poisson-Regression  
 d: mittleres Follow-up (Spannweite): 15,4 Jahre (0,2 bis 20,8 Jahre)  
 e: eigene Berechnung  
 IDR: Inzidenzdichtequotient; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Männer mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Männer

## Metaanalyse

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

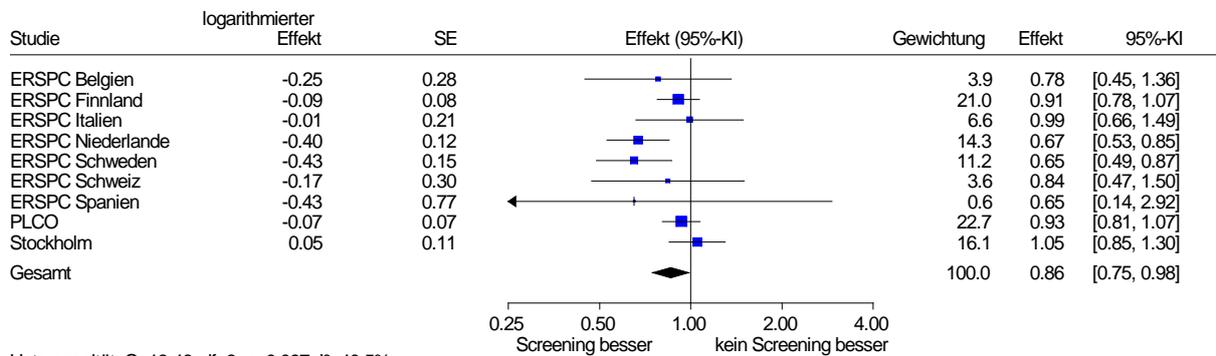


Abbildung 4: Prostatakarzinomspezifische Mortalität (Metaanalyse)

## Subgruppenanalysen

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

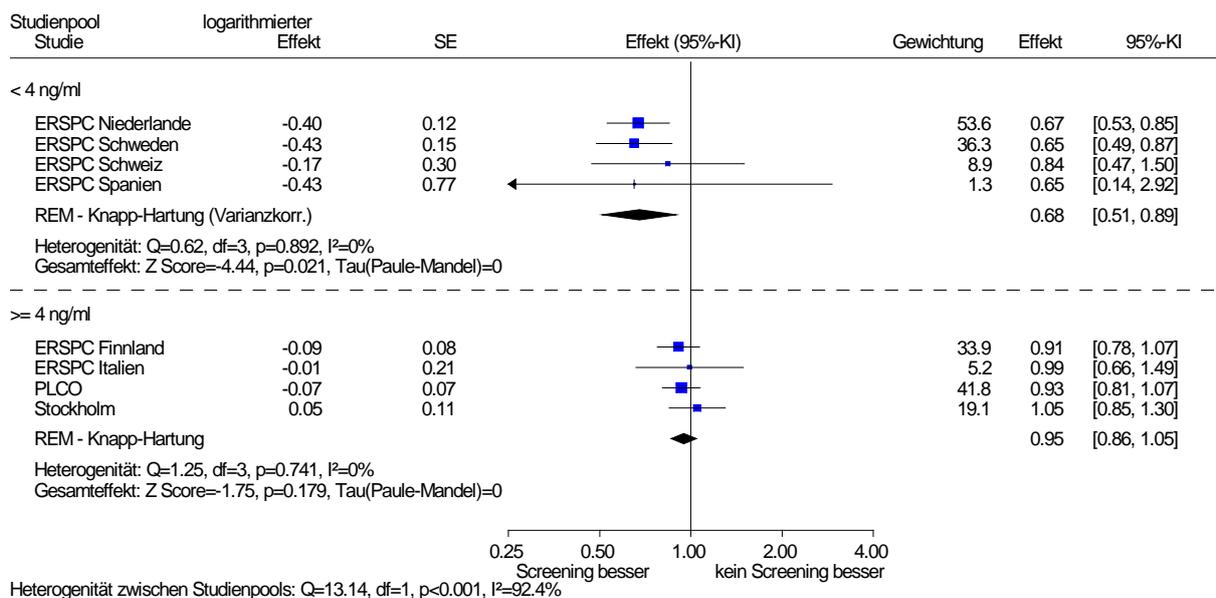


Abbildung 5: Prostatakarzinomspezifische Mortalität (Subgruppenanalyse nach PSA-Cut-off-Wert)

### A3.3.3 Ergebnisse zum Endpunkt Diagnosen metastatischer Prostatakarzinome

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

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

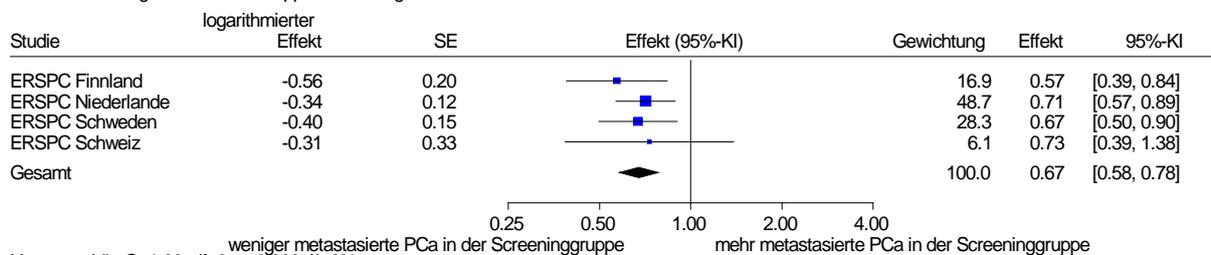
Tabelle 20: Ergebnisse zum Endpunkt Diagnosen metastatischer Prostatakarzinome nach median 12 Jahren

Studie (Alter in Jahren)	Screening		Vergleich		Intervention vs. Vergleich				
	N	Männer mit Ereignissen	N	Männer mit Ereignissen	IDR	[95 %-KI]	p-Wert		
		n		% <sup>a</sup>				n	% <sup>a</sup>
ERSPC Finnland <sup>b</sup> (55–67)	7978	36	0,5	12 247	96	0,8	0,57 <sup>c</sup>	k. A.	0,004 <sup>c</sup>
ERSPC Niederlande (55–69)	17 443	132	0,8	17 390	184	1,1	0,71 <sup>c</sup>	k. A.	0,003 <sup>c</sup>
ERSPC Schweden (55–64)	5901	71	1,2	5951	107	1,8	0,67 <sup>c</sup>	k. A.	0,008 <sup>c</sup>
ERSPC Schweiz (55–69)	4948	17	0,3	4955	23	0,5	0,73 <sup>c</sup>	k. A.	0,334 <sup>c</sup>

a: Die Prozentangaben in dieser Tabelle wurden selbst berechnet.  
b: ausschließlich für das finnische Studienzentrum Tampere (25 % aller Männer der ERSPC-Studie Finnland)  
c: Poisson-Regression  
IDR: Inzidenzdichtequotient; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Männer mit Ereignis;  
N: Anzahl ausgewerteter Männer

## Metaanalysen

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



Heterogenität:  $Q=1.00$ ,  $df=3$ ,  $p=0.800$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=-8.49$ ,  $p=0.003$ ,  $\text{Tau(Paule-Mandel)}=0$

Abbildung 6: Diagnosen metastatischer Prostatakarzinome (Metaanalyse)

### A3.3.4 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

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

### A3.3.5 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

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

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

#### **A3.3.6.1 Ergebnisse zu Überdiagnosen**

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

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

#### **Einschätzung der Ergebnissicherheit des Überdiagnoserisikos**

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

- Der Interventionsgruppe wird eine Screeningstrategie (Früherkennungsmaßnahme und ggf. Behandlung) über einen bestimmten festgelegten Zeitraum (Screeningphase, Periode 1) angeboten.
- In der parallel beobachteten Kontrollgruppe wird diese Screeningstrategie nicht angeboten (Periode 1).
- Beide Gruppen werden nach Periode 1 ohne weitere Früherkennungsmaßnahmen für eine ausreichende Dauer nachbeobachtet (Periode 2, Follow-up). Aufgrund der langen Lead Time nicht aggressiver Prostatakarzinome ist eine Nachbeobachtung von etwa 15 bis 20 Jahren erforderlich [82].

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

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

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

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

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

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

Studie (Alter in Jahren; medianes Follow-up in Jahren)	Screening				Vergleich				Überdiagnoserisiko (S2/Ns-C2/Nc) % <sup>a</sup> [95 %-KI <sup>a</sup> ]
	Ns	Männer mit Ereignissen			Nc	Männer mit Ereignissen			
		S2	%	Personenjahre		C2	%	Personenjahre	
<b>Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert unterhalb von 4 ng/ml</b>									
ERSPC Niederlande (55–69; 16)	17 443	2376	13,6 <sup>a</sup>	k. A.	17 390	1325	7,6 <sup>a</sup>	k. A.	6,0 [5,4; 6,6]
ERSPC Schweden (50–64; 18)	9950	1396	14,0	143 776	9949	962	9,7	149 129	4,4 [3,5; 5,3]
ERSPC Schweiz (55–69; 13)	4948	620	12,5 <sup>a</sup>	k. A.	4955	364	7,3 <sup>a</sup>	k. A.	5,2 [4,0; 6,4]
ERSPC Spanien (50–69; 16)	1056	92	8,7 <sup>a</sup>	k. A.	1141	60	5,3 <sup>a</sup>	k. A.	3,5 [1,3; 5,6]
<b>Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert von 4 ng/ml und höher</b>									
ERSPC Finnland (55–67; 16)	31 970	3500	10,9 <sup>a</sup>	k. A.	48 409	4546	9,4 <sup>a</sup>	k. A.	1,6 [1,1; 2,0]
ERSPC Italien (55–69; 15)	7265	560	7,7 <sup>a</sup>	k. A.	7250	452	6,2 <sup>a</sup>	k. A.	1,5 [0,6; 2,3]
PLCO (55–74; 17)	38 340	5574	14,5 <sup>a</sup>	k. A.	38 343	5287	13,8 <sup>a</sup>	k. A.	0,7 [0,3; 1,2]
Stockholm (55–70; k. A. <sup>b</sup> )	2400	292	12,2 <sup>a</sup>	k. A.	25 081	2727	10,9	k. A.	1,3 [-0,5; 3,1]
<b>Studien mit variablem PSA-Cut-off-Wert unter- und oberhalb von 4 ng/ml</b>									
ERSPC Belgien (55–69; 16)	4307	482	11,2 <sup>a</sup>	k. A.	4255	393	9,2 <sup>a</sup>	k. A.	2,0 [0,7; 3,2]
a: eigene Berechnung									
b: mittleres Follow-up (Spannweite): 15,4 Jahre (0,2 bis 20,8 Jahre)									
C2: Anzahl der Männer mit Prostatakarzinomdiagnosen in der Kontrollgruppe zum Follow-up-Zeitpunkt; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Nc: Anzahl der Männer in der Kontrollgruppe; Ns: Anzahl der Männer in der Screeninggruppe; PSA: prostataspezifisches Antigen; S2: Anzahl der Männer mit Prostatakarzinomdiagnosen in der Screeninggruppe zum Follow-up-Zeitpunkt									

### A3.3.6.2 Ergebnisse zu falsch-positiven Screeningbefunden

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

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

Tabelle 22: Ergebnisse der Studien zu falsch-positiven Screeningbefunden pro Screeningrunde

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

### Ergebnisse zu falsch-positiven Screeningbefunden pro Screeningteilnehmer nach mehreren Screeningrunden

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

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

Studie (Altersgruppe)	Anzahl ausgewertete Screeningrunden	Screeningteilnehmer <sup>a</sup> N	Screeningteilnehmer mit mindestens 1 falsch-positiven Testergebnis n (%)
<b>Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert unterhalb von 4 ng/ml</b>			
ERSPC Niederlande (55–75)	3	19 950	5266 (26,1 <sup>b</sup> )
ERSPC Schweden (50–64)	6	7510	1568 (22,3 <sup>b</sup> )
<b>Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert von 4 ng/ml und höher</b>			
ERSPC Finnland (55–67)	3	23 771	2934 (13,0 <sup>b</sup> )
ERSPC Italien (55–71)	3	5696	635 (10,5 <sup>b</sup> )
PLCO – PSA-Test (55–74)	6	33 059 <sup>c,d</sup>	4143 <sup>c</sup> (12,5 <sup>c</sup> )
PLCO – PSA-Test und DRU (55–74)	6	33 059 <sup>c,d</sup>	8080 <sup>c</sup> (24,4 <sup>c</sup> )
<b>Studien mit variablem PSA-Cut-off-Wert unter- und oberhalb von 4 ng/ml</b>			
ERSPC Belgien (55–75)	3	4677	569 (11,0 <sup>b</sup> )
a: Männer, die mindestens 1-mal am Screening teilnahmen b: altersstandardisierter Anteil unter Berücksichtigung der Gesamtstudienpopulation als Referenzgruppe c: eigene Berechnung d: ohne Männer mit hispanoamerikanischer, spanischer, asiatischer oder indigener Abstammung DRU: digital-rektale Untersuchung; n: Anzahl Männer mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Männer; PSA: prostataspezifisches Antigen			

### Konsequenzen von falsch-positiven Screeningbefunden

In 1 der 9 berücksichtigten Studien (PLCO) wurden Ergebnisse zu Komplikationen bei Männern mit einem falsch-positiven Screeningbefund berichtet.

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

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

a: eigene Berechnung  
 b: 2 Männer hatten sowohl 1 Infektion als auch 1 nicht infektiöse Komplikation.  
 n: Anzahl Männer mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Männer

### A3.3.6.3 Ergebnisse zu falsch-negativen Screeningbefunden

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

## **A4 Kommentare**

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

Im Rahmen der fokussierten Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten wurden 2 hochwertige und aktuelle systematische Übersichten [3,5,40] identifiziert, deren Ergebnisse im Wesentlichen mit denjenigen dieses Berichts übereinstimmen. Übereinstimmung besteht darin, dass sich bezüglich der Gesamtmortalität kein Unterschied zwischen den Gruppen ergibt und dass sich bezüglich der prostatakarzinomspezifischen Mortalität ein Effekt zugunsten des PSA-Screenings ergibt bei gleichzeitigem Vorliegen von Überdiagnosen und einer hohen Anzahl falsch-positiver Screeningbefunde. Während die Ergebnisse für die prostatakarzinomspezifische Mortalität sowie die falsch-positiven Screeningbefunde weitgehend übereinstimmen, weichen die Schätzungen der Überdiagnosen deutlich von der Schätzung dieses Berichts ab. In Ilic 2018 wird das Überdiagnoserisiko auf etwa 7 pro 1000 eingeladene Männer geschätzt, in Fenton 2018 auf etwa 32 pro 1000 eingeladene Männer und im vorliegenden Bericht dagegen auf etwa 35 bis 60 pro 1000 eingeladene Männer. Diese unterschiedlichen Ergebnisse kommen hauptsächlich dadurch zustande, dass erstens in Ilic 2018 auch die Studie CAP [12] in die Analyse der Überdiagnosen einging, in der aufgrund einer geringen Adhärenz in der Screeninggruppe nur wenige Überdiagnosen auftraten. Zweitens wurden die ERSPC-Studien in den beiden systematischen Übersichten nicht als einzelne Studien berücksichtigt, sondern ausschließlich die gemeinsamen Auswertungen aller ERSPC-Studien herangezogen, weshalb Subgruppenanalysen wie in diesem Bericht nicht durchgeführt werden konnten. Auf Basis beider systematischer Übersichten wurde ein Shared Decision Making bei Männern empfohlen, die das PSA-Screening in Betracht ziehen, bei gleichzeitiger Ablehnung eines systematischen (organisierten) PSA-Screenings [10,83].

### **A4.2 Maßnahmen zur Verringerung der Screeningschäden**

Es ist unstrittig, dass das PSA-Screening mit einem hohen Anteil falsch-positiver Screeningbefunde sowie von Überdiagnosen mit den damit verbundenen Komplikationen infolge der unnötigen Biopsien und/oder Therapien einhergeht. Daher gibt es Bestrebungen, diese Screeningschäden mithilfe von ergänzenden Tests zu verringern. Eine Strategie zur Verringerung der Anzahl der Screeningschäden besteht zum Beispiel darin, Männer mit einem grenzwertigen PSA-Wert erst bei einem deutlichen Anstieg des PSA-Werts nach einem 2. PSA-Test zu biopsieren [2]. Eine andere Strategie zielt darauf ab, die Männer in Abhängigkeit von ihrem Risiko für ein (klinisch signifikantes) Prostatakarzinom unterschiedlich intensiv zu screenen, wobei zur Risikostratifizierung verschiedene neue Biomarker, Risikokalkulatoren sowie die multiparametrische Magnetresonanztomografie (mpMRT) vorgeschlagen wurden [84]. Jedoch ist festzuhalten, dass unklar ist, ob und wie genau sich die genannten Maßnahmen zur Verringerung der Screeningschäden auf das Nutzen-Schaden-Verhältnis des Prostatakarzinomscreenings auswirken. Zur Beantwortung der Frage, ob sich mithilfe der mpMRT die Überdiagnosen ohne Verschlechterung bei der Mortalität reduzieren lassen, wurden vor kurzem 2 neue Screening-RCTs gestartet [80,81], deren Ergebnisse jedoch frühestens 2028 erwartet werden können. Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass die mpMRT ein teures und aufwendiges

Verfahren ist, welches in Deutschland – zumindest aktuell – nicht flächendeckend zur Verfügung steht.

Eine weitere Strategie zur Verringerung des Schadens durch Überdiagnosen besteht darin, die damit verbundenen Übertherapien zu verringern, indem Männer mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom und einem niedrigen Progressionsrisiko statt mit einer lokalen, kurativ intendierten Therapie mit einer beobachtenden Strategie behandelt werden. Dahinter steht die plausible Annahme, dass vornehmlich Männer mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom und einem niedrigen Progressionsrisiko überdiagnostiziert sind. So wird empfohlen, mit diesen Männern nicht nur lokale, kurativ intendierte Therapien (z. B. die radikale Prostatektomie und die perkutane Strahlentherapie), sondern auch die Konzepte des Watchful Waiting (bei einer Lebenserwartung von weniger als 10 Jahren) bzw. der aktiven Überwachung (bei einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren) zu erörtern. Diese Empfehlungen können jedoch nur dann zur Verringerung des Schadens durch Überdiagnosen beitragen, wenn sie sowohl von den Ärzten umgesetzt als auch von den Patienten angenommen werden. Dazu hält die aktuelle S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie des Prostatakarzinoms fest, dass die aktive Überwachung beratungs- und betreuungsintensiv ist und dass vermutet werden kann, dass diese für die Patienten häufig schwierig ist [2]. In der ProtecT-Studie entschieden sich etwa 10 % der Männer aus der Gruppe mit aktiver Überwachung innerhalb der ersten 9 Monate nach Randomisierung stattdessen für eine lokale Therapie, was bestätigt, dass dieses Behandlungskonzept nicht von allen Patienten angenommen wird [85]. In den USA stieg der Anteil der Prostatakarzinompatienten, die mittels aktiver Überwachung behandelt wurden, an den Personen mit einer Eignung für eine aktive Überwachung<sup>1</sup> zwischen 2010 und 2014 von etwa 30 % auf etwa 60 % an [86]. Unklar ist jedoch, wie lange diese Männer die aktive Überwachung beibehielten und ob sowie aus welchen Gründen diese abgebrochen wurde. In der ProtecT-Studie wechselten etwa 50 % der Männer aus der Gruppe mit aktiver Überwachung, die zunächst tatsächlich mittels aktiver Überwachung behandelt wurden, innerhalb eines Zeitraums von etwa 10 Jahren zu einer lokalen Therapie. Auch hier ist unklar, aus welchen Gründen die aktive Überwachung abgebrochen wurde. Die Angaben zur Anzahl der Männer mit einer Progression des Prostatakarzinoms im Vergleich zur Anzahl der Therapiewechsler lassen vermuten, dass ein großer Teil der Patienten aus anderen als klinischen Gründen zu einer lokalen Therapie wechselte [85]. Untersuchungen aus Deutschland zum Anteil der Prostatakarzinompatienten, die mittels aktiver Überwachung behandelt wurden, sind nicht bekannt.

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

Die länderspezifischen Studien der ERSPC-Studie wurden – anders als in den meisten ERSPC-Publikationen sowie fast allen systematischen Übersichten – als separate Studien betrachtet, da sie eine hohe klinische Heterogenität aufwiesen. Insbesondere hinsichtlich der Ausgestaltung des Screenings unterschieden sich die ERSPC-Studien deutlich voneinander, z. B. bezüglich

---

<sup>1</sup> PSA < 10 ng/ml, Tumorstadium ≤ T2a, Gleason-Score ≤ 6 und positive Biopsiestanzen < 33 %

des PSA-Cut-off-Werts, der Dauer des Screenings, der Anzahl der Screeningrunden sowie der Screeningintervalle. Dieses Vorgehen ermöglichte es außerdem, zu diesen potenziellen Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen durchzuführen.

#### **A4.3.1 Fehlende Daten zu UEs und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität**

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

#### **A4.3.2 Ausschluss von Studien sowie Nichtberücksichtigung von Studienergebnissen**

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

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

Aus 2 weiteren Studien wurden die Ergebnisse von 3 Endpunkten als nicht verwertbar eingestuft. Aus der PLCO-Studie wurden die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität sowie Diagnosen metastatischer Prostatakarzinome nicht berücksichtigt. Das Ergebnis zur Gesamtmortalität wurde nicht berücksichtigt, weil in dieser Studie die Intervention nicht allein aus dem Prostatakarzinomscreening bestand, sondern zusätzlich das Screening auf Darm- und Lungenkrebs umfasste [17]. Die jüngste Auswertung der PLCO-Studie zeigt einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der Intervention [17]. Es ist unklar, inwiefern der statistisch signifikante Effekt hinsichtlich der Gesamtmortalität zugunsten der Intervention auf das Prostatakarzinomscreening zurückzuführen ist, insbesondere da das Darmkrebscreening als einzige der 3 Karzinomscreeninginterventionen einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten

der krankheitsspezifischen Mortalität zeigte. Das Ergebnis zum Endpunkt Diagnosen metastatischer Prostatakarzinome wurde nicht berücksichtigt, da die Daten von mehr als 30 % der Männer mit einem Prostatakarzinom fehlten. Aus der ERSPC-Studie Finnland konnten die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht berücksichtigt werden, da aus der Zufallsstichprobe die Daten von mehr als 30 % der Männer mit einem Prostatakarzinom fehlten.

#### **A4.3.3 Differenzielle Behandlung**

Die durch das Screening vorverlagerte Diagnose und die damit verbundene frühere Behandlung führt aufgrund der Stadienverschiebung zu einer Ungleichbehandlung. Diese ist vom Screening intendiert. Haines et al. kritisierten mehrfach, dass darüber hinaus in den ERSPC-Studien eine differenzielle Behandlung zwischen den Gruppen vorgelegen habe bei Prostatakarzinomen gleichen Tumorstadiums und Tumorgrads [87-89]. Zwar scheint eine gemeinsame Auswertung der 7 berücksichtigten ERSPC-Studien nahezulegen, dass die Prostatakarzinompatienten der beiden Gruppen nicht in gleicher Weise gemäß ihrer Risiko- bzw. Stadieneinteilung behandelt wurden [51]. Jedoch ist festzuhalten, dass keine der berücksichtigten Studien so angelegt war, dass eine systematische Ungleichbehandlung erfolgte bzw. zu erwarten war. Zudem erscheint diese Auswertung aufgrund zahlreicher fehlender Daten zur Behandlung der Prostatakarzinompatienten sowie zu Confoundern nicht geeignet, eine differenzielle Behandlung zwischen den Gruppen nachzuweisen.

#### **A4.3.4 Ableitung der Nutzen-Schaden-Abwägung auf Basis der Subgruppenanalyse zum PSA-Cut-off-Wert**

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

#### **A4.3.5 Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan**

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

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

Die vorgeschlagenen Änderungen wurden nicht vorgenommen.

## A5 Literatur

1. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland für 2013/2014. Berlin: RKI; 2017.
2. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutschen Krebsgesellschaft, Deutschen Krebshilfe. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.0 [online]. 04.2018 [Zugriff: 13.06.2018]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata\\_5\\_0/LL\\_Prostata\\_Langversion\\_5.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostata_Langversion_5.0.pdf).
3. Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, Liu Y, Bang H, Melnikow J. Prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force; AHRQ publication no. 17-05229-EF-1 [online]. 05.2018 [Zugriff: 23.04.2019]. (AHRQ Evidence Syntheses; Band 154). URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518890/pdf/Bookshelf\\_NBK518890.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518890/pdf/Bookshelf_NBK518890.pdf).
4. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013; (1): CD004720.
5. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, Hwang EC, Zhou Q, Cleves A et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. BMJ 2018; 362: k3519.
6. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European randomised study of screening for prostate cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. Lancet 2014; 384(9959): 2027-2035.
7. Keller N, Jenny MA, Gigerenzer G, Ablin RJ. PSA-Screening: möglicher Nutzen und Schaden. Dtsch Arztebl 2018; 115(13): A583-A587.
8. Stephan C, Schlomm T, Jung K. Gegendarstellung zu: "PSA-Screening: möglicher Nutzen und Schaden" von N. Keller, M. Jenny, G. Gigerenzer, R. Ablin. Urologe A 2018; 57(7): 777-779.
9. Ebell MH, Thai TN, Royalty KJ. Cancer screening recommendations: an international comparison of high income countries. Public Health Rev 2018; 39: 7.
10. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW et al. Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. JAMA 2018; 319(18): 1901-1913.
11. Public Health England. Prostate cancer risk management programme (PCRMP): benefits and risks of PSA testing [online]. 29.03.2016 [Zugriff: 05.04.2019]. URL: <https://www.gov.uk/government/publications/prostate-cancer-risk-management-programme-psa-test-benefits-and-risks/prostate-cancer-risk-management-programme-pcrmp-benefits-and-risks-of-psa-testing#population-screening-for-prostate-cancer>.

12. Martin RM, Donovan JL, Turner EL, Metcalfe C, Young GJ, Walsh EI et al. Effect of a low-intensity PSA-based screening intervention on prostate cancer mortality: the CAP randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 319(9): 883-895.
13. Erasmus MC. European randomized study of screening for prostate cancer [online]. In: Netherlands Trial Register. 13.05.2019 [Zugriff: 12.08.2019]. URL: <https://www.trialregister.nl/trial/123>.
14. Labrie F, Candas B, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Brousseau G et al. Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 2004; 59(3): 311-318.
15. Lundgren PO, Kjellman A, Norming U, Gustafsson O. Long-term outcome of a single intervention population based prostate cancer screening study. *J Urol* 2018; 200(1): 82-88.
16. Pinsky PF, Miller E, Prorok P, Grubb R, Crawford ED, Andriole G. Extended follow-up for prostate cancer incidence and mortality among participants in the prostate, lung, colorectal and ovarian randomized cancer screening trial. *BJU Int* 2019; 123(5): 854-860.
17. Pinsky PF, Miller EA, Zhu CS, Prorok PC. Overall mortality in men and women in the randomized prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *J Med Screen* 2019; 26(3): 127-134.
18. Hugosson J, Roobol MJ, Mansson M, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V et al. A 16-yr follow-up of the European randomized study of screening for prostate cancer. *Eur Urol* 2019; 76(1): 43-51.
19. Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Wever E, Gulati R et al. Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(6): 374-383.
20. Pashayan N, Duffy SW, Pharoah P, Greenberg D, Donovan J, Martin RM et al. Mean sojourn time, overdiagnosis, and reduction in advanced stage prostate cancer due to screening with PSA: implications of sojourn time on screening. *Br J Cancer* 2009; 100(7): 1198-1204.
21. Schröder FH, Hugosson J, Carlsson S, Tammela T, Mänttinen L, Auvinen A et al. Screening for prostate cancer decreases the risk of developing metastatic disease: findings from the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC). *Eur Urol* 2012; 62(5): 745-752.
22. Naji L, Randhawa H, Sohani Z, Dennis B, Lautenbach D, Kavanagh O et al. Digital rectal examination for prostate cancer screening in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med* 2018; 16(2): 149-154.
23. Vernooij RWM, Lytvyn L, Pardo-Hernandez H, Albarqouni L, Canelo-Aybar C, Campbell K et al. Values and preferences of men for undergoing prostate-specific antigen screening for prostate cancer: a systematic review. *BMJ Open* 2018; 8(9): e025470.

24. American Urological Association Education and Research. Early detection of prostate cancer [online]. 2018 [Zugriff: 22.10.2019]. URL: <https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-early-detection-guideline>.
25. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer; part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2017; 71(4): 618-629.
26. Heijnsdijk EAM, Bangma CH, Borràs JM, de Carvalho TM, Castells X, Eklund M et al. Summary statement on screening for prostate cancer in Europe. *Int J Cancer* 2018; 142(4): 741-746.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Einladungsschreiben und Merkblatt zum Mammographie-Screening: Rapid Report; Auftrag P14-02 [online]. 20.03.2015 [Zugriff: 02.05.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 288). URL: [https://www.iqwig.de/download/P14-02\\_Rapid-Report\\_Einladungsschreiben-und-Merkblatt-zum-Mammographie-Screening.pdf](https://www.iqwig.de/download/P14-02_Rapid-Report_Einladungsschreiben-und-Merkblatt-zum-Mammographie-Screening.pdf).
28. Beck S, Borutta B, Walter U, Dreier M. Systematic evaluation of written health information on PSA based screening in Germany. *PLoS One* 2019; 14(8): e0220745.
29. Berger-Höger B, Steckelberg A. Gemeinsam informiert entscheiden: wie bezieht man Patientinnen und Patienten in die medizinische Entscheidungsfindung ein? *KVH-Journal* 2019; (7-8): 18-21.
30. Roobol MJ. Screening for prostate cancer: are organized screening programs necessary? *Transl Androl Urol* 2018; 7(1): 4-11.
31. Starker A, Saß AC. Participation in cancer screening programmes: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56(5-6): 858-867.
32. Arsov C, Becker N, Hadaschik BA, Hohenfellner M, Herkommer K, Gschwend JE et al. Prospective randomized evaluation of risk-adapted prostate-specific antigen screening in young men: the PROBASE trial. *Eur Urol* 2013; 64(6): 873-875.
33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
34. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf).
35. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.

36. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009; 339: b2535.
37. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
38. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (Suppl 1): 25-27.
39. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events: add nothing to nothing and succeed nevertheless. *Stat Med* 2015; 34(7): 1097-1116.
40. Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, Liu Y, Bang H, Melnikow J. Prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018; 319(18): 1914-1931.
41. Sahlgrenska University Hospital. The Göteborg randomised population based prostate cancer screening trial [online]. In: *ISRCTN Registry*. 13.09.2010 [Zugriff: 12.08.2019]. URL: <http://www.isrctn.com/ISRCTN54449243>.
42. National Cancer Institute. Screening for prostate cancer in older patients (PLCO screening trial): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 25.02.2019 [Zugriff: 12.08.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002540>.
43. National Cancer Institute. Screening for prostate cancer in older patients (PLCO screening trial): study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 25.02.2019 [Zugriff: 12.08.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00002540>.
44. De Koning HJ, Auvinen A, Berenguer Sanchez A, Calais da Silva F, Ciatto S, Denis L et al. Large-scale randomized prostate cancer screening trials: program performances in the European Randomized Screening for Prostate Cancer trial and the Prostate, Lung, Colorectal and Ovary Cancer trial. *Int J Cancer* 2002; 97(2): 237-244.
45. Roobol MJ, Kerkhof M, Schröder FH, Cuzick J, Sasieni P, Hakama M et al. Prostate cancer mortality reduction by prostate-specific antigen-based screening adjusted for nonattendance and contamination in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol* 2009; 56(4): 584-591.
46. 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.
47. Kjellman A, Akre O, Norming U, Tornblom M, Gustafsson O. 15-year followup of a population based prostate cancer screening study. *J Urol* 2009; 181(4): 1615-1621.
48. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360(13): 1320-1328.

49. Kilpeläinen TP, Tammela TL, Roobol M, Hugosson J, Ciatto S, Nelen V et al. False-positive screening results in the European randomized study of screening for prostate cancer. *Eur J Cancer* 2011; 47(18): 2698-2705.
50. Roobol MJ, Kranse R, Bangma CH, Van Leenders AG, Blijenberg BG, Van Schaik RH et al. Screening for prostate cancer: results of the Rotterdam section of the European randomized study of screening for prostate cancer. *Eur Urol* 2013; 64(4): 530-539.
51. Wolters T, Roobol MJ, Steyerberg EW, Van den Bergh RC, Bangma CH, Hugosson J et al. The effect of study arm on prostate cancer treatment in the large screening trial ERSPC. *Int J Cancer* 2010; 126(10): 2387-2393.
52. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012; 366(11): 981-990.
53. European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC): study book; originally designed for the Rotterdam section [online]. 10.09.1998 [Zugriff: 12.09.2019]. URL: <https://www.erspc.org/wp-content/uploads/Study-protocol-ERSPC.pdf>.
54. Carlsson SV, Mansson M, Moss S, Kwiatkowski M, Recker F, Tammela TLJ et al. Could differences in treatment between trial arms explain the reduction in prostate cancer mortality in the European randomized study of screening for prostate cancer? *Eur Urol* 2019; 75(6): 1015-1022.
55. Saarimäki L, Tammela TL, Määttänen L, Taari K, Kujala PM, Raitanen J et al. Family history in the Finnish prostate cancer screening trial. *Int J Cancer* 2015; 136(9): 2172-2177.
56. Kilpeläinen TP, Tammela TL, Malila N, Hakama M, Santti H, Määttänen L et al. Prostate cancer mortality in the Finnish randomized screening trial. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(10): 719-725.
57. Kilpeläinen TP, Pogodin-Hannolainen D, Kemppainen K, Talala K, Raitanen J, Taari K et al. Estimate of opportunistic prostate specific antigen testing in the Finnish randomized study of screening for prostate cancer. *J Urol* 2017; 198(1): 50-57.
58. Booth N, Rissanen P, Tammela TL, Määttänen L, Taari K, Auvinen A. Health-related quality of life in the Finnish trial of screening for prostate cancer. *Eur Urol* 2014; 65(1): 39-47.
59. Pakarainen T, Nevalainen J, Talala K, Taari K, Raitanen J, Kujala P et al. The number of screening cycles needed to reduce prostate cancer mortality in the Finnish section of the European randomized study of prostate cancer (ERSPC). *Clin Cancer Res* 2019; 25(2): 839-843.
60. Neupane S, Steyerberg E, Raitanen J, Talala K, Pylväläinen J, Taari K et al. Prognostic factors of prostate cancer mortality in a Finnish randomized screening trial. *Int J Urol* 2018; 25(3): 270-276.

61. Murtola TJ, Vettenranta AM, Talala K, Taari K, Stenman UH, Tammela TLJ et al. Outcomes of prostate-specific antigen-based prostate cancer screening among men using nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Eur Urol Focus* 2018; 4(6): 851-857.
62. Lindberg A, Talala K, Kujala P, Stenman UH, Taari K, Kilpeläinen TP 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.
63. Booth N, Rissanen P, Tammela TLJ, Taari K, Talala K, Auvinen A. Costs of screening for prostate cancer: evidence from the Finnish randomised study of screening for prostate cancer after 20-year follow-up using register data. *Eur J Cancer* 2018; 93: 108-118.
64. Otto SJ, Van der Crujisen IW, Liem MK, Korfage IJ, Lous JJ, Schröder FH et al. Effective PSA contamination in the Rotterdam section of the European randomized study of screening for prostate cancer. *Int J Cancer* 2003; 105(3): 394-399.
65. Bokhorst LP, Bangma CH, Van Leenders GJ, Lous JJ, Moss SM, Schröder FH et al. Prostate-specific antigen-based prostate cancer screening: reduction of prostate cancer mortality after correction for nonattendance and contamination in the Rotterdam section of the European randomized study of screening for prostate cancer. *Eur Urol* 2014; 65(2): 329-336.
66. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P et al. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(8): 725-732.
67. Arnsrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H, Stranne J, Hugosson J. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Goteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol* 2015; 68(3): 354-360.
68. Hugosson J, Godtman RA, Carlsson SV, Aus G, Grenabo Bergdahl A, Lodding P et al. Eighteen-year follow-up of the Göteborg randomized population-based prostate cancer screening trial: effect of sociodemographic variables on participation, prostate cancer incidence and mortality. *Scand J Urol* 2018; 52(1): 27-37.
69. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009; 360(13): 1310-1319.
70. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR et al. Prostate cancer screening in the randomized prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104(2): 125-132.
71. Croswell JM, Kramer BS, Kreimer AR, Prorok PC, Xu JL, Baker SG et al. Cumulative incidence of false-positive results in repeated, multimodal cancer screening. *Ann Fam Med* 2009; 7(3): 212-222.

72. Liss MA, Chen H, Hemal S, Krane S, Kane CJ, Xu J et al. Impact of family history on prostate cancer mortality in white men undergoing prostate specific antigen based screening. *J Urol* 2015; 193(1): 75-79.
73. Miller EA, Pinsky PF, Black A, Andriole GL, Pierre-Victor D. Secondary prostate cancer screening outcomes by race in the prostate, lung, colorectal, and ovarian (PLCO) screening trial. *Prostate* 2018; 78(11): 830-838.
74. Pinsky PF, Black A, Daugherty SE, Hoover R, Parnes H, Smith ZL et al. Metastatic prostate cancer at diagnosis and through progression in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Cancer* 2019; 125(17): 2965-2974.
75. Pinsky PF, Black A, Kramer BS, Miller A, Prorok PC, Berg C. Assessing contamination and compliance in the prostate component of the prostate, lung, colorectal, and ovarian (PLCO) cancer screening trial. *Clin Trials* 2010; 7(4): 303-311.
76. 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.
77. Pinsky PF, Prorok PC, Yu K, Kramer BS, Black A, Gohagan JK et al. Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years. *Cancer* 2017; 123(4): 592-599.
78. Prorok PC, Andriole GL, Bresalier RS, Buys SS, Chia D, Crawford ED et al. Design of the prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) cancer screening trial. *Control Clin Trials* 2000; 21(6 Suppl): 273s-309s.
79. Prorok PC, Wright P, Riley TR, Kramer BS, Berg CD, Gohagan JK. Overall and multiphasic findings of the prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) randomized cancer screening trial. *Rev Recent Clin Trials* 2018; 13(4): 257-273.
80. University of Gothenburg. The GÖTEBORG prostate cancer screening 2 trial [online]. In: ISRCTN Registry. 10.07.2017 [Zugriff: 12.08.2019]. URL: <http://www.isrctn.com/ISRCTN94604465>.
81. Tampere University. A randomized trial of early detection of clinically significant prostate cancer (ProScreen) (ProScreen): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.05.2018 [Zugriff: 12.08.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03423303>.
82. O'Donnell H, Parker C. What is low-risk prostate cancer and what is its natural history? *World J Urol* 2008; 26(5): 415-422.
83. Tikkinen KAO, Dahm P, Lytvyn L, Heen AF, Vernooij RWM, Siemieniuk RAC et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a clinical practice guideline. *BMJ* 2018; 362: k3581.

84. Osses DF, Roobol MJ, Schoots IG. Prediction medicine: biomarkers, risk calculators and magnetic resonance imaging as risk stratification tools in prostate cancer diagnosis. *Int J Mol Sci* 2019; 20(7): 1637.
85. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(15): 1415-1424.
86. Bandini M, Nazzani S, Marchioni M, Preisser F, Tian Z, Moschini M et al. Increasing rate of noninterventional treatment management in localized prostate cancer candidates for active surveillance: a North American population-based study. *Clin Genitourin Cancer* 2019; 17(1): 72-78.e4.
87. Haines IE, Ablin RJ, Miklos GL. Screening for prostate cancer: time to put all the data on the table. *BMJ* 2016; 353: i2574.
88. Haines IE, Gabor Miklos GL. Prostate-specific antigen screening trials and prostate cancer deaths: the androgen deprivation connection. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(20): 1534-1539.
89. Haines IE, Ablin RJ, Miklos GL. Prostate cancer screening in Europe. *Lancet* 2015; 385(9977): 1506.
90. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007; 7: 10.
91. Harris R, Lohr KN. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 137(11): 917-929.
92. Lin K, Lipsitz R, Miller T, Janakiraman S. Benefits and harms of prostate-specific antigen screening for prostate cancer: an evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008; 149(3): 192-199.
93. Lin K, Croswell JM, Koenig H, Lam C, Maltz A. Prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer: an evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force; AHRQ publication no. 12-05160-EF-1 [online]. 10.2011 [Zugriff: 13.11.2019]. (AHRQ Evidence Syntheses; Band 90). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/es90/pdf/>.
94. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
95. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgings JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0*. 03.2011 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: [http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter\\_6/6\\_searching\\_for\\_studies.htm](http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm).

## **A6 Studienlisten**

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

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

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

#### **Nicht E2**

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

#### **Nicht E5**

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

## **Nicht E6**

1. Lujan M, Paez A, Angulo JC, Granados R, Nevado M, Torres GM et al. Prostate cancer incidence and mortality in the Spanish section of the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC). *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2014; 17(2): 187-191.

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

## **Nicht E1**

1. Abdel-Rahman O. Outcomes of prostatectomy versus radiation therapy in the management of clinically localized prostate cancer patients within the PLCO trial. *Clin Genitourin Cancer* 2019; 17(2): e329-e338.

2. Alberts AR, Schoots IG, Bokhorst LP, Drost FJH, Van Leenders GJ, Krestin GP et al. Characteristics of prostate cancer found at fifth screening in the European randomized study of screening for prostate cancer Rotterdam: can we selectively detect high-grade prostate cancer with upfront multivariable risk stratification and magnetic resonance imaging? *Eur Urol* 2018; 73(3): 353-360.

3. Franlund M, Arnsrud Godtman R, Carlsson SV, Lilja H, Mansson M, Stranne J et al. Prostate cancer risk assessment in men with an initial P.S.A. below 3 ng/mL: results from the Göteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. *Scand J Urol* 2018; 52(4): 256-262.

4. Murtola TJ, Kasurinen TVJ, Talala K, Taari K, Tammela TLJ, Auvinen A. Serum cholesterol and prostate cancer risk in the Finnish randomized study of screening for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2019; 22(1): 66-76.

5. Murtola TJ, Sälli SM, Talala K, Taari K, Tammela TLJ, Auvinen A. Blood glucose, glucose balance, and disease-specific survival after prostate cancer diagnosis in the Finnish randomized study of screening for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2019; 22(3): 453-460.

6. Pierre-Victor D, Pinsky PF. Association of nonadherence to cancer screening examinations with mortality from unrelated causes: a secondary analysis of the PLCO cancer screening trial. *JAMA Intern Med* 2019; 179(2): 196-203.

7. Verbeek JFM, Bangma CH, Kweldam CF, Van der Kwast TH, Kümmerlin IP, Van Leenders GJLH et al. Reducing unnecessary biopsies while detecting clinically significant prostate cancer including cribriform growth with the ERSPC Rotterdam risk calculator and 4Kscore. *Urol Oncol* 2019; 37(2): 138-144.

## **Nicht E2**

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

#### **Nicht E4**

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

#### **Nicht E5**

1. De Koning HJ, Gulati R, Moss SM, Hugosson J, Pinsky PF, Berg CD et al. The efficacy of prostate-specific antigen screening: impact of key components in the ERSPC and PLCO trials. *Cancer* 2018; 124(6): 1197-1206.
2. Heijnsdijk EAM, Adolfsson J, Auvinen A, Roobol MJ, Hugosson J, De Koning HJ. The Impact of design and performance in prostate-specific antigen screening: Differences between ERSPC centers. *Eur Urol* 2019; 76(3): 276-279.
3. Martin RM, Donovan JL, Turner EL, Metcalfe C, Young GJ, Walsh EI et al. Effect of a low-intensity PSA-based screening intervention on prostate cancer mortality: the CAP randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 319(9): 883-895.
4. Saarimäki L, Hugosson J, Tammela TL, Carlsson S, Talala K, Auvinen A. Impact of prostatic-specific antigen threshold and screening interval in prostate cancer screening outcomes: comparing the Swedish and Finnish European randomised study of screening for prostate cancer centres. *Eur Urol Focus* 2019; 5(2): 186-191.
5. Sandblom G, Varenhorst E, Lofman O, Rosell J, Carlsson P. Clinical consequences of screening for prostate cancer: 15 years follow-up of a randomised controlled trial in Sweden. *Eur Urol* 2004; 46(6): 717-723.

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

#### **Nicht E4**

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

### **Nicht E5**

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

## A7 Die Bewertung der Qualität der berücksichtigten systematischen Übersichten aus der fokussierten Recherche<sup>2</sup>

<b>Fenton 2018a, Fenton 2018b [3,40]</b>	<b>Ja / Nein / k. A.</b>	<b>Erläuterung</b>
1. Wurden mindestens 2 verschiedene Informationsquellen durchsucht (z. B. bibliografische Datenbanken und Studienregister)?	ja	1. bibliografische Datenbanken 2. Sichtung von Referenzlisten 3. externe Sachverständige 4. Studienregister (nur laufende Studien)
2. Wurden mindestens 2 verschiedene bibliografische Datenbanken durchsucht?	ja	MEDLINE, PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science
3. Werden Suchzeitraum oder Suchdatum genannt?	ja	Der AHRQ-Bericht ist eine Aktualisierung der USPSTF Reviews Harris 2002, Lin 2008 und Lin 2011 [91-93] Suchzeitraum der Aktualisierung: Januar 2011 bis Juli 2017
4. Werden zumindest die wichtigsten Freitextbegriffe oder Schlagwörter der Suchstrategie genannt?	ja	Darstellung der Suchstrategien im Anhang
Bewertung (1.-4. Frage mit ja: umfassend; mindestens 1 Frage mit nein: fraglich) <sup>a</sup>	ja	umfassend mit Einschränkung auf englischsprachige Publikationen
<p>a: Wurden die im Berichtsplan S19-01 aufgeführten Informationsquellen nicht berücksichtigt oder nicht umfassend durchsucht (z. B. Studienregister), wurden diese im Rahmen der Informationsbeschaffung ohne zeitliche Limitierung durchsucht.</p> <p>AHRQ: Agency for Healthcare Research and Quality; k. A.: keine Angabe; USPSTF: U.S. Preventive Services Task Force</p>		

<b>Ilic 2018 [5]</b>	<b>Ja / Nein / k. A.</b>	<b>Erläuterung</b>
1. Wurden mindestens 2 verschiedene Informationsquellen durchsucht (z. B. bibliografische Datenbanken und Studienregister)?	ja	1. bibliografische Datenbanken 2. Sichtung von Referenzlisten 3. Handsuche nach Abstracts 4. Studienregister (nur laufende Studien)
2. Wurden mindestens 2 verschiedene bibliografische Datenbanken durchsucht?	ja	MEDLINE, PubMed, Embase, CENTRAL, Web of Science, Scopus, OpenGrey, LILACS
3. Werden Suchzeitraum oder Suchdatum genannt?	ja	gesamter Berichtszeitraum der jeweiligen Datenbank bis April 2018
4. Werden zumindest die wichtigsten Freitextbegriffe oder Schlagwörter der Suchstrategie genannt?	ja	Darstellung der Suchstrategien im Supplement
Bewertung (1.-4. Frage mit ja: umfassend; mindestens eine Frage mit nein: fraglich) <sup>a</sup>	ja	umfassend
<p>a: Wurden die im Berichtsplan S19-01 aufgeführten Informationsquellen nicht berücksichtigt oder nicht umfassend durchsucht (z. B. Studienregister), wurden diese im Rahmen der Informationsbeschaffung ohne zeitliche Limitierung durchsucht.</p> <p>k. A.: keine Angabe</p>		

<sup>2</sup> Die Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung erfolgte in Anlehnung an AMSTAR, Item 3 [90]

## A8 Suchstrategien

### A8.1 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten

#### 1. MEDLINE

##### *Suchoberfläche: Ovid*

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

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [94] – High specificity strategy

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

#### 2. The Cochrane Library

##### *Suchoberfläche: Wiley*

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

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

### 3. Health Technology Assessment Database

#### *Suchoberfläche: Centre for Reviews and Dissemination*

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

#### A8.2 Bibliografische Datenbanken (Primärstudien)

##### 1. MEDLINE

###### *Suchoberfläche: Ovid*

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

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [95] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

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

**Suchoberfläche: Ovid**

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

#	Searches
1	(prostat* adj5 cancer*).ti,ab.
2	prostate-specific antigen*.ti,ab.
3	(prostat* adj2 screening*).ti,ab.
4	or/2-3
5	(clinical trial* or random* or placebo).ti,ab.
6	trial.ti.
7	or/5-6
8	and/1,4,7

#	Searches
9	8 not (comment or editorial).pt.
10	9 and (english or german).lg.
11	limit 10 to yr="2018-Current"

## 2. Embase

### *Suchoberfläche: Ovid*

- Embase 1974 to 2019 May 17

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Wong [94] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	exp prostate tumor/
2	(prostat* adj5 cancer*).ti,ab.
3	or/1-2
4	exp mass screening/
5	*cancer diagnosis/
6	*early diagnosis/
7	prostate specific antigen/
8	prostate-specific antigen*.ti,ab.
9	(prostat* adj2 screening*).ti,ab.
10	or/4-9
11	(random* or double-blind*).tw.
12	placebo*.mp.
13	or/11-12
14	and/3,10,13
15	14 not medline.cr.
16	15 not (exp animal/ not exp human/)
17	16 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
18	17 and (english or german).lg.
19	limit 18 to yr="2018 -Current"

### 3. The Cochrane Library

#### *Suchoberfläche: Wiley*

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

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

#### A8.3 Studienregister (Primärstudien)

##### 1. ClinicalTrials.gov

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

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

Suchstrategie
prostate cancer AND screening

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

*Anbieter: World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
prostate cancer AND screening