

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Nicht-Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL): Bewertung des Prostatakrebs-Screenings mittels Bestimmung des PSA

Vom 17. Dezember 2020

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Hintergrund	2
2.2	Bewertung des Nutzens durch das IQWiG	4
2.2.1	Darstellung der IQWiG-Ergebnisse	4
2.2.2	Fazit der IQWiG-Bewertung.....	5
2.3	Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit durch den G-BA6	
2.3.1	Bewertung des Nutzens durch den G-BA	6
2.3.2	Bewertung der medizinischen Notwendigkeit durch den G-BA.....	7
2.4	Bewertung der Wirtschaftlichkeit	8
2.5	Gesamtbewertung	8
3.	Würdigung der Stellungnahmen	9
4.	Bürokratiekostenermittlung	9
5.	Verfahrensablauf	9
6.	Fazit	10

1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der in der gesetzlichen Krankenversicherung versicherten Personen neue ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische oder diagnostische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet werden darf.

Der G-BA ist gemäß § 25 Absatz 4 Satz 2 und 3 SGB V ermächtigt, in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 3, Absatz 4 SGB V das Nähere über Inhalt, Art und Umfang der Maßnahmen zur Früherkennung von Krankheiten und zur Qualitätssicherung der Früherkennungsuntersuchungen zu bestimmen. Hierzu gehört explizit gemäß § 25 Absatz 4 Satz 3 SGB V die Bestimmung der Zielgruppen, Altersgrenzen und Häufigkeit der Untersuchungen sowie gem. § 92 Absatz 4 SGB V die Anwendung wirtschaftlicher Verfahren und die Voraussetzungen, unter denen mehrere Maßnahmen zur Früherkennung zusammenzufassen sind, das Nähere über die Bescheinigungen und Aufzeichnungen bei Durchführung dieser Maßnahmen und schließlich Einzelheiten zum Verfahren und zur Durchführung von Auswertungen der Aufzeichnungen sowie der Evaluation derselben.

Der Antrag zur Bewertung des Prostatakrebs-Screenings mittels Bestimmung des Prostata-spezifischen-Antigens (PSA) gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V i. V. m. § 25 SGB V wurde gemäß 2. Kapitel § 4 Absatz 2 Buchstabe d) und a) VerfO von der Patientenvertretung nach § 140f SGB V am 7. Dezember 2018 gestellt.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit der vorliegenden Beschlussvorlage wird das Ergebnis der Nutzenbewertung des Prostatakrebscreenings mittels Bestimmung des PSA bei Teilnehmern ohne Verdacht auf ein Prostatakarzinom umgesetzt. Ein Prostatakrebscreening mittels Bestimmung des PSA wird nicht empfohlen, da der Hinweis auf einen Nutzen durch eine Verringerung der prostatakarzinomspezifischen Mortalität und der Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome den Beleg für einen Schaden durch Überdiagnosen sowie falsch-positive Screeningbefunde nicht aufwiegt.

2.1 Hintergrund

Das Prostatakarzinom ist eine bösartige Veränderung der Prostata (Vorsteherdrüse), die mit Fortschreiten der Erkrankung das unmittelbar benachbarte Gewebe (Samenblasen, Harnblase, Dickdarm) infiltrieren und Fernmetastasen bilden kann. Gemessen an der Neuerkrankungsrate stellt das Prostatakarzinom in Deutschland mit 23,0 % aller Krebserkrankungen die häufigste Tumorerkrankung des Mannes dar. Nach einer Schätzung des Robert Koch-Instituts wurde im Jahr 2016 in Deutschland bei ca. 58 780 Männern die Diagnose erstmals gestellt. Als wichtigster Risikofaktor für die Entstehung eines Prostatakarzinoms wird das Alter angesehen. 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.

Pro Jahr sterben in Deutschland etwa 14 000 Männer an den Folgen eines Prostatakarzinoms. 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 (bewertet anhand des Gleason-Scores) ab. 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. Vom Prostatakrebs-Screening mittels Bestimmung des PSA 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.¹

Gemäß der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie des G-BA haben Männer ab dem Alter von 45 Jahren einmal jährlich Anspruch auf ärztliche Maßnahmen zur Früherkennung von Krebserkrankungen der Prostata und des äußeren Genitals. Diese umfasst eine gezielte Anamnese, die Inspektion und Palpation des äußeren Genitals einschließlich der entsprechenden Hautareale, das Abtasten der Prostata vom After aus, die Palpation regionärer Lymphknoten und die Befundmitteilung mit anschließender diesbezüglicher Beratung.

Diese Untersuchungen sind grundsätzlich Bestandteil der ärztlichen körperlichen Untersuchung und können nur bereits manifeste Erkrankungssymptome und Organveränderungen feststellen. Ob insbesondere durch das Abtasten der Prostata vom After aus als ansonsten anlasslose Untersuchung die Entdeckung von Prostatakarzinomen mit einem hohen Progressionsrisiko in einem noch heilbaren Stadium möglich ist, wurde bei Einführung der Untersuchung in den 70er Jahren als Früherkennung nicht geprüft.

Die Bestimmung des PSA im Blut ist nicht Bestandteil der gesetzlichen Früherkennung. Das PSA ist ein Eiweiß, das in der Prostata gebildet und in die Samenflüssigkeit abgegeben wird. Es dient dazu, die Samenflüssigkeit zu verdünnen, damit sich die Spermien besser bewegen können. Ein erhöhter PSA-Wert kann auf Prostatakrebs hindeuten, er kann aber auch viele andere Ursachen haben. Der PSA-Wert kann zum Beispiel bei einer Entzündung der Prostata (Prostatitis), einer gutartigen Vergrößerung der Prostata (Benigne Prostatahyperplasie), einer Harnwegsentzündung oder nach einem Samenerguss erhöht sein. Ein weiterer Grund kann vorangegangener Druck auf die Prostata sein, zum Beispiel beim Fahrradfahren oder bei einer Tast- oder Ultraschalluntersuchung. Daher soll der PSA-Test vor der und in größerem Abstand zur Tastuntersuchung erfolgen. Jedoch schließt auch ein normaler PSA-Wert keinen Prostatakrebs aus, in seltenen Fällen kann der PSA-Wert trotz Prostatakrebs im normalen Bereich liegen.²

Die Bestimmung des PSA-Wertes ist Bestandteil der Krankenbehandlung nach § 27 Absatz 1 SGB V. Sie kann eingesetzt werden, wenn sie notwendig ist, um eine Krankheit zu erkennen, also beispielsweise zur Abklärung eines auffälligen Befundes in der Tastuntersuchung. Darüber hinaus dient die PSA-Bestimmung der Verlaufskontrolle bei bzw. nach der Behandlung eines Prostatakarzinoms.

1 Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID) und Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut: Krebs in Deutschland für 2016/2017

2 Absatz nach: Gesundheitsinformation des IQWiG: Der PSA-Test zur Früherkennung von Prostatakrebs, aktualisiert Januar 2020

2.2 Bewertung des Nutzens durch das IQWiG

2.2.1 Darstellung der IQWiG-Ergebnisse³

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Nutzenbewertung des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test. Es wurden ausschließlich Screeningstudien zum Vergleich Prostatakarzinomscreening mittels PSA-Test versus kein Prostatakarzinomscreening eingeschlossen, jedoch wurde keine Studie zum Vergleich des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test mit dem derzeit in Deutschland üblichen Standardvorgehen, der Prostatauntersuchung mittels digitaler rektaler Untersuchung (DRU), identifiziert. Das IQWiG hat die Ergebnisse von 9 randomisierten kontrollierten Studien für die Nutzenbewertung verwendet. Der Studienpool umfasst die multizentrische Studie ERSPC mit insgesamt rund 266 000 Teilnehmern aus 8 europäischen Ländern. 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), Schweden (Stockholm) und den USA (PLCO) eingeschlossen mit rund 46 000, 27 000 und 77 000 Teilnehmern. Die Ergebnisse der ERSPC Frankreich (rund 85 000 Teilnehmer) und der Quebec Studie wurden nicht berücksichtigt, da die Testrate sehr niedrig war und damit die Adhärenz als zu gering eingeschätzt wurde, um den Vergleich adäquat beurteilen zu können.

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 auf Prostatakarzinom mittels PSA-Test mit keinem Screening verglichen. Allerdings unterschieden sich die Studien 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.

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten und Screeningschäden:

Für den **Endpunkt Gesamtmortalität** ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des PSA-basierten Prostatakarzinomscreenings.

Für den **Endpunkt prostatakarzinomspezifische Mortalität** zeigt sich ein Hinweis auf Nutzen für die Subgruppe der Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert unterhalb von 4 ng/ml. Bei der Subgruppe der Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert von 4 ng/ml und höher zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Da aber die Kontamination (PSA-Testrate in der Kontrollgruppe) der beiden größten Studien dieser Subgruppe hoch war, bleibt unklar, ob dies einen möglichen Effekt des Screenings verschleiert.

Für den **Endpunkt Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome** zeigt sich ein Hinweis auf einen Nutzen des Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test.

Für den **Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität** lagen in keiner der eingeschlossenen Studien verwertbare Ergebnisse vor.

Zu dem **Endpunkt unerwünschte Ereignisse** wurde in keiner der eingeschlossenen Studien berichtet.

Eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit Screening-Untersuchungen spielen **Überdiagnosen**. Von einer Überdiagnose spricht man dann, wenn eine Erkrankung aufgrund einer gezielten Untersuchung gefunden und behandelt wird, die ansonsten möglicherweise niemals zu Symptomen geführt hätte. Ein (richtig-)positiver PSA-Test löst in aller Regel

3 IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Prostatakrebscreening mittels PSA-Test, Abschlussbericht S19-01, Version 1.1 vom 02.06.2020

invasive Untersuchungen (Stanzbiopsie) oder Behandlungen bis hin zur radikalen Prostatektomie mit allen unerwünschten Wirkungen wie Inkontinenz und Impotenz aus. Die Ergebnisse zu den Konsequenzen von Überdiagnosen zeigten in den Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert unterhalb von 4 ng/ml ein Überdiagnoserisiko je nach Studiensetting von 35 bis 60 pro 1000 eingeladene Männer, mit einem PSA-Cut-off-Wert von 4 ng/ml und höher je nach Studiensetting von 7 bis 16 pro 1000 eingeladene Männer. Es ergab sich ein Beleg für einen Schaden bezüglich der Konsequenzen von Überdiagnosen.

Von falsch-positiven Screeningbefunden spricht man, wenn ein erhöhter PSA-Wert zu einer Biopsie führt, die nicht die Diagnose eines Prostatakarzinoms aufzeigt. Die Ergebnisse der Nutzenbewertung zu den **falsch-positiven Screeningbefunden** zeigten in den Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert unterhalb von 4 ng/ml, dass bei etwa 76 % bis 82 % der Männer mit erhöhtem PSA-Wert in der nachfolgenden Biopsie kein Prostatakarzinom gefunden wurde. Bezieht man die falsch-positiven Screeningbefunde auf alle Männer, die am Screening teilnehmen, haben etwa 8 % bis 19 % aller Screeningteilnehmer einen 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 somit etwa 4 % bis 9 % aller Screeningteilnehmer einen falsch-positiven Screeningbefund. Insgesamt ergab sich ein Beleg für einen Schaden des Screenings mittels PSA-Test bezüglich der Konsequenzen von falsch-positiven Screeningbefunden.

In keiner der eingeschlossenen Studien wurden Ergebnisse zu **falsch-negativen Screeningbefunden** berichtet. Bei falsch-negativen Befunden ist das Screening unauffällig, obwohl ein Prostatakarzinom vorliegt.

Zusammenfassend steht der Hinweis auf einen Nutzen für den Endpunkt prostataspezifische Mortalität für die Subgruppe der Studien mit einem PSA-Cut-off-Wert unterhalb von 4 ng/ml und der Hinweis auf einen Nutzen für den Endpunkt Diagnosen metastasierter Prostatakarzinome einem Beleg für einen Schaden durch Überdiagnosen und falsch-positive Diagnosen gegenüber. Bezüglich der Gesamtmortalität zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Screeninggruppe und der Kontrollgruppe.

2.2.2 Fazit der IQWiG-Bewertung

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

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

Das Prostatakarzinomscreening mittels PSA-Test nutzt einigen Männern mit einem Prostatakarzinom, indem es ihnen eine Belastung durch eine metastasierte Krebserkrankung

erspart oder diese zeitlich verzögert. Dieser Vorteil tritt jedoch erst nach mehreren Jahren auf. Auch bei diesen Männern kann es zu frühen 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.

2.3 Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit durch den G-BA

2.3.1 Bewertung des Nutzens durch den G-BA

Der G-BA schließt sich der Bewertung und dem Fazit des IQWiG an und entscheidet sich gegen die Einführung eines Prostatakrebs-Screenings mittels Bestimmung des PSA.

Die Gesamtsterblichkeit konnte in den Studien durch die Screeningmaßnahmen nicht verringert werden. Zwar führten die Maßnahmen zu einer Verringerung der krebspezifischen Sterblichkeit, jedoch kann nicht nachvollzogen werden, wie viele Patienten an Komplikationen der Behandlung gestorben sind, die die Diagnose eines Prostatakarzinoms ausgelöst hat. Hierzu zählen zum Beispiel chirurgische Komplikationen oder Nebenwirkungen einer Chemo- bzw. Strahlentherapie. Diese finden sich nicht in der Statistik und wurden in den vom IQWiG untersuchten Studien nicht abgebildet.

Es gibt zwar einen Hinweis darauf, dass mit einem Prostatakrebs-Screenings mittels Bestimmung des PSA die Anzahl an metastasierten Krebserkrankungen gesenkt oder das Auftreten dieses fortgeschrittenen Krankheitsstadiums zeitlich verzögert werden kann. Damit werden bei einigen Männern mit einem Prostatakarzinom die Belastungen durch ein fortgeschrittenes Stadium vermieden bzw. verringert. 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.

Bei der Bewertung eines Prostatakrebs-Screenings mittels Bestimmung des PSA kommt dem Schaden durch Überdiagnosen und falsch-positive Befunde eine besondere Bedeutung zu, da dadurch unnötige Diagnostik und Therapien mit irreversiblen Komplikation ausgelöst werden. Im Vergleich zu dem in Deutschland durchgeführten Mammographiescreening wird das Überdiagnoserisiko sowie die Anzahl der falsch-positiven Screeningbefunde beim Prostatakrebscreening um ein Vielfaches höher geschätzt: 5 bis 7 Überdiagnosen innerhalb eines Zeitraums von 20 Jahren versus 35 bis 60 Überdiagnosen innerhalb eines Zeitraums von 16 Jahren sowie 24 falsch-positive Screeningbefunde versus 80 bis 187 falsch-positive Screeningbefunde (jeweils pro Screeningrunde und 1000 Personen).

Eine Erhöhung des PSA-Wertes ist zunächst unspezifisch. Ein erhöhter PSA-Wert kann auf Prostatakrebs hindeuten, er kann aber auch viele andere Ursachen haben. Ab einem Schwellenwert, in Deutschland ist 4 ng/ml gebräuchlich, löst der PSA-Wert eine Prostatabiopsie aus. Das IQWiG berechnete, dass bei 68 % bis 81 % der Männer, die zur weiteren Abklärung eine Prostatabiopsie erhielten, kein Karzinom gefunden wurde. Wird in der Prostatabiopsie ein Karzinom entdeckt, wird dieses histologisch bewertet und eine Therapie empfohlen. Zeigt sich ein Hochrisikokarzinom, ist das weitere Vorgehen meist klar. Viele histologische Beurteilungen zeigen aber Niedrigrisikobefunde, die ebenfalls eine invasive Behandlung nach sich ziehen können, wie Bestrahlungen und Operationen. Das IQWiG hat berechnet, dass das Risiko, bei einem Schwellenwert von kleiner 4 ng/ml eine Behandlung mit allen unerwünschten Nebenwirkungen wie Impotenz und Inkontinenz zu erfahren, bei 3,5 % bis 6 % liegt (oder bei 35 bis 60 pro 1000 eingeladene Männer), obwohl das Karzinom lebenslang nicht zu Symptomen geführt hätte.

In Abwägung der Screeningschäden gegenüber einer krebsspezifischen Sterblichkeitsverringerung, die sich nicht in einer Verringerung der Gesamtsterblichkeit widerspiegelt, entscheiden sich international nahezu alle zuständigen nationalen Gesundheitsbehörden und auch Fachgesellschaften gegen ein organisiertes populationsbasiertes Prostatakrebs-Screenings mittels Bestimmung des PSA. Die Empfehlung der USPTF von 2018 für ein regelmäßiges Prostatakrebs-Screenings mittels Bestimmung des PSA für Männer im Alter von 55 – 69 Jahren ist eine Empfehlung Grad C, d. h. das Screening soll ausgewählten Personen in Abhängigkeit von ihren individuellen Umständen angeboten werden. Eine konkrete Screeningstrategie (z. B. Cut-off-Wert, Intervall) wird nicht empfohlen.

Anhand der in die Nutzenbewertung eingeschlossen Studien konnten keine Empfehlungen für die Ausgestaltung eines Screenings abgeleitet werden. In den Studien wurden verschiedene Screeningstrategien verwendet und in mehreren Studien wurden die Screeningstrategien im Studienverlauf geändert. Sofern in Leitlinien Screeningstrategien vorgeschlagen werden, unterscheiden sich diese erheblich. Eine Empfehlung für ein einmaliges PSA-Screening ist nicht bekannt. Es gibt lediglich eine große Screeningstudie mit einem einmaligen PSA-Test (CAP-Studie). Nach dem 10-Jahre Follow-up kommen die Autoren zu dem Fazit, dass es hinsichtlich der Sterblichkeit an Prostatakrebs keinen signifikanten Unterschied zwischen Screening und Kontrollgruppe gibt. Das IQWiG hat diese Studie ausgeschlossen, da keine adäquate Randomisierung erfolgte.

Aufgrund der dargestellten Screeningschäden gibt es Bemühungen, diese mithilfe von ergänzenden Maßnahmen zu verringern. Sowohl im Rahmen des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens zum Vorbericht des IQWiG als auch im Stellungnahmeverfahren des G-BA wurden verschiedene Maßnahmen zur Verringerung der Screeningschäden vorgeschlagen. Allerdings gibt es noch keine allgemein akzeptierte risikoadaptierte Screeningstrategie. Insgesamt ist unklar, 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 beispielsweise mithilfe von Screeningstrategien, welche die multiparametrische Magnetresonanztomografie (mpMRT) beinhalten, die Überdiagnosen ohne eine Verschlechterung bei der Mortalität reduzieren lassen, wurden vor kurzem zwei neue Screening-RCTs gestartet, deren Ergebnisse jedoch frühestens 2028 erwartet werden können.

Eine weitere Strategie zur Verringerung des Schadens durch Überdiagnosen besteht darin, die Übertherapien zu verringern, indem Männer mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom und einem niedrigen Progressionsrisiko statt mit einer lokalen, kurativ intendierten Therapie mit einer beobachtenden Strategie behandelt werden: Die aktive Überwachung verfolgt ebenfalls ein kuratives Behandlungsziel. Allerdings kommen hierbei invasivere Maßnahmen wie Operationen oder Bestrahlungen erst dann zum Einsatz, wenn regelmäßig durchgeführte PSA-Kontrollen und Stanzbiopsien ein Fortschreiten der Erkrankung signalisieren. 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 zu tolerieren ist. In Deutschland liegt der Anteil entsprechend geeigneter Prostatakarzinompatienten, die mittels aktiver Überwachung behandelt wurden, immer noch auf einem steigerungsfähigen Niveau. Dieses stieg zwischen 2013 und 2017 von etwa 16 % auf etwa 27 % an.

2.3.2 Bewertung der medizinischen Notwendigkeit durch den G-BA

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung bei Männern. Die Prognose hängt wie bei vielen Krebserkrankungen entscheidend davon ab, in welchem Stadium das Karzinom diagnostiziert und behandelt wird. Im Versorgungskontext besteht auch unter Berücksichtigung des bisherigen Angebotes, der Abtastung der Prostata bei einer körperlichen Untersuchung, der Bedarf einer prognostischen Risikoeinschätzung. Allerdings setzt dies voraus, dass es eine evidenzbasierte Screeningstrategie gibt, die Prostatakarzinome mit einem hohen Progressionsrisiko zuverlässig erkennt, und der Schaden durch Überdiagnosen

und falsch-positive Befunde ein vertretbares Maß einhält. Auf der Grundlage des aktuellen Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse gibt es derzeit keine Screeningstrategie, die diese Ziele für ein Prostatakrebscreening mit der erforderlichen Sicherheit für ein populationsbasiertes Screening gewährleistet. Dies gilt sowohl für ein einmaliges Screening als auch für ein Screening mit wiederholten PSA-Tests.

Angesichts des Ergebnisses der Nutzenbewertung kann daher nicht erwartet werden, dass durch ein Angebot einer PSA Testung die bestehende Versorgungssituation verbessert wird. In Deutschland läuft aktuell eine Studie (PROBASE⁴) mit dem Ziel, eine risikoadaptierte Screeningstrategie zu entwickeln. Die Rekrutierung von fast 47 000 Männern ist abgeschlossen. Mit belastbaren Ergebnissen kann aber erst in vielen Jahren gerechnet werden.

2.4 Bewertung der Wirtschaftlichkeit

Die Bewertung der Wirtschaftlichkeit von medizinischen Methoden ist den Bewertungsschritten des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit nachgeordnet. Daher erübrigt sich eine diesbezügliche Bewertung im gegenständlichen Verfahren.

2.5 Gesamtbewertung

Zusammenfassend wird festgestellt, dass in der Gesamtbetrachtung der Nutzen eines populationsbasiertes Prostatakrebs-Screenings mittels der Bestimmung des PSA-Wertes nicht anerkannt werden kann. Dies gilt auch für ein Screening mittels einmaliger Bestimmung des PSA-Wertes. Das Prostatakrebs-Screenings mittels Bestimmung des PSA-Wertes schadet deutlich mehr Männern durch Überdiagnosen, als es Männern nutzt, so dass auch in Anerkennung der medizinischen Relevanz der Fragestellung für diese Maßnahme keine Notwendigkeit erkannt werden kann.

Für ein Prostatakrebscreening mit ergänzenden Maßnahmen zum PSA-Test zur Minimierung des Schadens fehlen derzeit die erforderlichen Daten, die zeigen, dass dadurch der Schaden minimiert wird und gleichzeitig der Nutzen des Screenings erhalten bleibt. Wie dargestellt laufen derzeit verschiedene Studien, um die Konsequenzen eines risikoadaptieren Prostatakrebscreenings sicher abschätzen zu können.

4 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

3. Würdigung der Stellungnahmen

Die schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen wurden vom G-BA ausgewertet. Aufgrund der vorgetragenen Argumente zu den zur Stellungnahme gestellten Beschlussinhalten ergibt sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im Beschlussentwurf.

4. Bürokratiekostenermittlung

Durch den Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

5. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
29.10.2018		Antrag der Patientenvertretung auf Bewertung eines Prostatakrebs-Screenings mittels Bestimmung des PSA gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 i. V. m. § 25 Absatz 2/25a SGB V
29.11.2018	UA MB	Kenntnisnahme des Antrags Beauftragung einer Arbeitsgruppe
07.12.2018		Aktualisierung des Antrags der Patientenvertretung auf Bewertung eines Prostatakrebs-Screenings mittels Bestimmung des PSA gemäß § 135 Absatz 1 i. V. m. § 25 SGB V
13.12.2018	UA MB	Abnahme der formalen Prüfung des Antrags
20.12.2018	G-BA	Beschluss zur Annahme des Beratungsantrags auf Bewertung eines Prostatakrebs-Screenings mittels Bestimmung des PSA gemäß § 135 Absatz 1 i.V. m. § 25 SGB V und Aufnahme des Beratungsverfahrens gemäß 1. Kapitel § 5 Absatz 1 VerfO Beauftragung des UA MB mit der Durchführung der Nutzenbewertung
26.03.2019	UA MB	Beschluss zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens eines Prostatakrebs-Screenings mittels Bestimmung des PSA gemäß § 135 Absatz 1 i. V. m. § 25 SGB V und Einholung erster Einschätzungen sowie Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des Nutzens gemäß 1. Kapitel § 15 Absatz 2 VerfO
28.03.2019		Ankündigung des Bewertungsverfahrens eines Prostatakrebs-Screenings mittels Bestimmung des PSA gemäß § 135 Absatz 1 i. V. m. § 25 SGB V im Bundesanzeiger
18.04.2019	G-BA	Beschluss zur Beauftragung des IQWiG mit der Bewertung eines Prostatakrebs-Screenings mittels Bestimmung des PSA gemäß § 139a Absatz 3 Nummer 1 SGB V
24.04.2020		Übermittlung des IQWiG-Abschlussberichtes an den G-BA

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
09.07.2020	UA MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
10.09.2020	UA MB	Durchführung der mündl. Anhörung
12.11.2020	UA MB	Abschluss der vorbereitenden Beratungen und Beschlussempfehlung
17.12.2020	Plenum	Abschließende Beratungen und Beschlussfassung
TT.MM.JJJJ		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Absatz 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit
TT.MM.JJJJ	XY	<i>ggf. weitere Schritte gemäß VerfO soweit sie sich aus dem Prüfergebnis gemäß § 94 Absatz 1 SGB V des BMG ergeben</i>
TT.MM.JJJJ		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
TT.MM.JJJJ		Inkrafttreten

6. Fazit

In Umsetzung der Ergebnisse der Nutzenbewertung wird die Krebsfrüherkennungs-Richtlinie nicht geändert. Ein Prostatakarzinom-Screening mittels Bestimmung des PSA wird nicht empfohlen, da zusammenfassend festgestellt wird, dass der Nutzen eines solchen Screenings den Schaden nicht aufwiegt.

Aus der Nutzenbewertung ergibt sich bezüglich der Gesamt mortalität kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden eines Prostatakarzinomscreenings mittels PSA-Test im Vergleich zu keinem solchen Screening. Mit der statistisch signifikanten Senkung der prostatakarzinomspezifischen Mortalität und der Anzahl diagnostizierter metastasierter Prostatakarzinome bei einem Screening konnte ein Hinweis auf einen Nutzen gezeigt werden. Das Prostatakarzinomscreening mittels PSA-Test nutzt somit einigen Männern mit einem Prostatakarzinom, indem es ihnen eine Belastung durch eine metastasierte Krebserkrankung erspart oder diese zeitlich verzögert. Dieser Vorteil tritt jedoch erst nach mehreren Jahren auf. Auch bei diesen Männern kann es zu frühen Therapiekomplikationen kommen, die lebenslang bestehen bleiben. Es ist unklar, ob das Screening bei diesen Männern überhaupt zu einer Lebensverlängerung führt.

Bezüglich der Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse sowie der Konsequenzen von falsch-negativen Screeningbefunden ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden, allerdings bei unzureichender Datenlage (Fehlen jeglicher Daten).

Es ergab sich jedoch ein Beleg für einen Schaden bezüglich der Konsequenzen der vergleichsweise sehr hohen Anzahl 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) durch unnötige invasive Diagnostik und Behandlung mit irreversiblen Komplikationen.

In Abwägung der Screeningschäden gegenüber einer krebsspezifischen Sterblichkeitsverringern, die sich nicht in einer Verringerung der Gesamtsterblichkeit widerspiegelt, entscheiden sich international nahezu alle zuständigen nationalen Gesundheitsbehörden und auch Fachgesellschaften gegen ein organisiertes populationsbasiertes PSA-Screening.

Aufgrund der dargestellten Schäden durch ein Prostatakrebscreening mittels PSA-Test gibt es Bemühungen, diese mithilfe von ergänzenden Maßnahmen zu verringern. Jedoch fehlen derzeit die erforderlichen Daten, die zeigen, dass durch diese Maßnahmen der Schaden minimiert wird und gleichzeitig der Nutzen des Screenings erhalten bleibt. Es wird empfohlen, die laufenden Studien zu diesen ergänzenden Maßnahmen abzuwarten, damit die Konsequenzen für ein populationsbasiertes Screening sicher abgeschätzt werden können.

Berlin, den 17. Dezember 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken