

Lungenkrebscreening mittels Niedrigdosis- Computertomografie

A horizontal bar with a dark blue background and the text 'RAPID REPORT' in white, bold, uppercase letters. The bar is positioned above a row of 18 colored squares that form a decorative footer element.

RAPID REPORT

Projekt: S23-02

Version: 1.1

Stand: 19.06.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1786

DOI: 10.60584/S23-02_V1.1

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Lungenkrebscreening mittels Niedrigdosis-Computertomografie

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

23.11.2023

Interne Projektnummer

S23-02

DOI-URL

https://dx.doi.org/10.60584/S23-02_V1.1

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lungenkrebscreening mittels Niedrigdosis-Computertomografie; Rapid Report [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: https://dx.doi.org/10.60584/S23-02_V1.1.

Schlagwörter

Reihenuntersuchung, Computertomografie, Lungentumoren, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords

Mass Screening, Tomography – X-Ray Computed, Lung Neoplasms, Benefit Assessment, Systematic Review

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von allen Sachverständigen ein ausgefülltes „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zur Offenlegung von Beziehungen sind in Kapitel A8 dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Die externen Sachverständigen haben beratende Funktion: Sie beantworten z. B. Fragen von IQWiG-Mitarbeiterinnen und -Mitarbeitern zu ihren Fachgebieten. Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externer Sachverständiger

- Jens Vogel-Claussen, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, OE-8220, Medizinische Hochschule Hannover

Das IQWiG dankt dem externen Beteiligten für seine Mitarbeit am Projekt.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Mareike Störchel
- Moritz Felsch
- Wolfram Groß
- Claudia Kapp
- Heike Kölsch
- Martina Markes
- Simone Ohlwein
- Britta Runkel
- Sibylle Sturtz

Kernaussage

Fragestellungen

Fragestellung 1: Aktualisierung zum Projekt S19-02

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung des Lungenkrebscreenings mittels Niedrigdosis-Computertomografie (Low-Dose-CT) im Vergleich zu keinem (bzw. keinem systematischen) Screening als Aktualisierung zum IQWiG-Bericht S19-02

bei aktiven und ehemaligen Raucherinnen und Rauchern ohne Verdacht auf Lungenkrebs.

Fragestellung 2: Nutzenbewertung von Varianten eines Lungenkrebscreenings

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung von Varianten eines Lungenkrebscreenings mittels Niedrigdosis-Computertomografie auf Basis von aussagekräftigen randomisiert vergleichenden Studien hinsichtlich mindestens der folgenden Aspekte: Untersuchungsintervalle, technisch-apparative Gerätestandards, Durchführung der Bildbefundung, Abklärungsalgorithmen bei auffälligen oder indifferenten Befunden

bei Personen ohne Verdacht auf Lungenkrebs oder bei Personen mit einem abklärungsbedürftigen Befund begründet durch die vorangegangene Bildgebung im Rahmen eines Screenings.

Fazit

Fragestellung 1: Aktualisierung zum Projekt S19-02

Für die Aktualisierung zum Bericht S19-02 konnten 2 zusätzliche Dokumente mit verwertbaren Daten zu 2 bereits in den Bericht S19-02 eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien (LUSI und UKLS) identifiziert werden. Insgesamt lagen somit für die Nutzenbewertung des Lungenkrebscreenings mittels Low-Dose-CT im Vergleich zu keinem Screening Ergebnisse aus 9 Studien vor.

In den aktualisierten Auswertungen zeigte sich weiterhin kein Anhaltspunkt für einen Nutzen des Lungenkrebscreenings mittels Low-Dose-CT für das Gesamtüberleben im Vergleich zu keinem Screening.

Für die lungenkrebspezifische Mortalität liegt nach Aktualisierung der Auswertungen ein Beleg für einen Nutzen für das Low-Dose-CT-Screening vor. Im Vergleich zum Bericht S19-02 konnte die Aussagesicherheit für diesen Endpunkt auf Basis der neuen Datenlage heraufgestuft werden von einem Hinweis zu einem Beleg.

Die bisherige Annahme, dass das Screening auch einen positiven Effekt auf die Gesamtmortalität hat, wird weiterhin von den Ergebnissen gestützt. Die jeweiligen Schätzer und die dazugehörigen Konfidenzintervalle für den absoluten Effekt für die Gesamtmortalität und für die lungenkrebspezifische Mortalität liegen in einer ähnlichen Größenordnung. Es ergibt sich daher in der gemeinsamen Betrachtung der beiden Teilendpunkte für den Endpunkt Mortalität ein Hinweis auf einen Nutzen des Low-Dose-CT-Screenings. Somit wurde auch insgesamt für den Endpunkt Mortalität die Aussagesicherheit im Vergleich zum Bericht S19-02 heraufgestuft von einem Anhaltspunkt zu einem Hinweis.

Für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse und Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden wurden keine neuen Daten berichtet. Daher bleiben auf Basis der Auswertungen im Bericht S19-02 die Aussagen zur Beleglage für diese Endpunkte unverändert bestehen: Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Schaden des Lungenkrebscreenings mittels Low-Dose-CT. Für den Endpunkt Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden ergibt sich auf Basis der Ergebnisse zu Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden ein Beleg für einen Schaden des Lungenkrebscreenings mittels Low-Dose-CT.

Für den Endpunkt Überdiagnosen liegt nach der Aktualisierung der Daten, wie schon im Bericht S19-02, ein Beleg für einen Schaden des Lungenkrebscreenings mittels Low-Dose-CT vor.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen wie schon zum Bericht S19-02 weiterhin keine verwertbaren Daten vor.

Die durch die Aktualisierung identifizierten neuen Daten aus 2 Studien haben den Nutzen für das Lungenkrebscreening mittels Low-Dose-CT beim Endpunkt Mortalität weiter untermauert. Der Beleg für einen Schaden des Low-Dose-CT-Screenings hinsichtlich Überdiagnosen bleibt auch nach der Aktualisierung der Ergebnisse bestehen, dieser stellt den Hinweis auf einen Nutzen des Low-Dose-CT-Screenings bezüglich des Endpunkts Mortalität aber nicht infrage. Zusammenfassend wird ein Hinweis auf einen Nutzen des Low-Dose-CT-Screenings gegenüber keinem Screening festgestellt und somit, dass für (ehemalige) starke Raucherinnen und Raucher der Nutzen des Low-Dose-CT-Lungenkrebscreenings den Schaden überwiegt. Somit ergibt sich in der Gesamtaussage eine Änderung gegenüber der Bewertung des Berichts S19-02. Die Aussagesicherheit wurde von einem Anhaltspunkt auf einen Hinweis heraufgesetzt.

Fragestellung 2: Nutzenbewertung von Varianten eines Lungenkrebscreenings

Zur Nutzenbewertung von Varianten eines Lungenkrebs-Screenings lag nur 1 Studie vor. Diese vergleicht unterschiedlich lange Screeningintervalle miteinander (2-jährlich versus jährliches

Low-Dose-CT-Screening). Daher war die Bewertung von Varianten eines Lungenkrebs-screenings mittels Low-Dose-CT begrenzt auf den Aspekt der Intensität des Screenings und hierbei eingegrenzt auf die Varianten jährliches und 2-jährliches Screening.

Für die Endpunkte Mortalität, Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden und Überdiagnosen ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder höheren Schaden für das 2-jährliche Low-Dose-CT-Screening im Vergleich zum jährlichen Low-Dose-CT-Screening. Zu den Endpunkten unerwünschte Ereignisse, Ergebnisse zu Konsequenzen aus falsch-negativen Screeningbefunden und gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine Daten vor. In der endpunktübergreifenden Gesamtabwägung wurde damit kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder höheren Schaden des 2-jährlichen Low-Dose-CT-Screenings im Vergleich zum jährlichen Low-Dose-CT-Screening abgeleitet.

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Kernaussage | iv |
| Tabellenverzeichnis | xii |
| Abbildungsverzeichnis | xiv |
| Abkürzungsverzeichnis..... | xv |
| 1 Hintergrund | 1 |
| 2 Fragestellung | 2 |
| 2.1 Fragestellung 1: Aktualisierung zum Projekt S19-02..... | 2 |
| 2.2 Fragestellung 2: Nutzenbewertung von Varianten eines Lungenkrebscreenings | 2 |
| 3 Methoden..... | 3 |
| 4 Ergebnisse | 5 |
| 4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung..... | 5 |
| 4.2 Ergebnisse Fragestellung 1: Aktualisierung zum Projekt S19-02 | 5 |
| 4.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien..... | 5 |
| 4.2.2 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte aus Dokumenten mit neuen verwertbaren Daten | 6 |
| 4.2.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse für Studien mit neuen verwertbaren Daten | 6 |
| 4.2.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten | 7 |
| 4.2.4.1 Ergebnisse zur Mortalität..... | 7 |
| 4.2.4.1.1 Ergebnisse zur Gesamtmortalität..... | 7 |
| 4.2.4.1.2 Ergebnisse zur lungenkrebspezifischen Mortalität | 8 |
| 4.2.4.1.3 Zusammenfassende Betrachtung für den Endpunkt Mortalität | 9 |
| 4.2.4.2 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen..... | 9 |
| 4.2.4.3 Ergebnisse zu Schäden, die sich direkt und indirekt aus dem Screening ergeben, einschließlich der Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen | 10 |
| 4.2.4.3.1 Ergebnisse zu Konsequenzen aus falsch-negativen Screeningbefunden | 10 |
| 4.2.4.3.2 Ergebnisse zu Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden | 10 |
| 4.2.4.3.3 Ergebnisse zu Überdiagnosen | 10 |
| 4.2.4.4 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität..... | 11 |

| | | |
|-------------|---|-----------|
| 4.2.5 | Überblick und Erläuterung der Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte für eine Nutzen-Schaden-Abwägung | 12 |
| 4.3 | Ergebnisse Fragestellung 2: Nutzenbewertung von Varianten eines Lungenkrebscreenings | 15 |
| 4.3.1 | Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien | 15 |
| 4.3.2 | Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte | 15 |
| 4.3.3 | Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse | 16 |
| 4.3.4 | Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten | 16 |
| 4.3.4.1 | Ergebnisse zur Mortalität..... | 16 |
| 4.3.4.1.1 | Ergebnisse zur Gesamtmortalität..... | 16 |
| 4.3.4.1.2 | Ergebnisse zur lungenkrebspezifischen Mortalität | 16 |
| 4.3.4.1.3 | Zusammenfassende Betrachtung für den Endpunkt Mortalität..... | 16 |
| 4.3.4.2 | Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen..... | 16 |
| 4.3.4.3 | Ergebnisse zu Schäden, die sich direkt und indirekt aus dem Screening ergeben, einschließlich der Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen | 17 |
| 4.3.4.3.1 | Ergebnisse zu Konsequenzen aus falsch-negativen Screeningbefunden | 17 |
| 4.3.4.3.2 | Ergebnisse zu Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden | 17 |
| 4.3.4.3.3 | Ergebnisse zu Überdiagnosen | 17 |
| 4.3.4.4 | Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität..... | 17 |
| 4.4 | Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse zu Fragestellung 1 und Fragestellung 2 | 18 |
| 5 | Einordnung des Arbeitsergebnisses | 20 |
| 6 | Fazit..... | 23 |
| | Details des Berichts..... | 25 |
| A1 | Projektverlauf..... | 25 |
| A1.1 | Zeitlicher Verlauf des Projekts..... | 25 |
| A1.2 | Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf | 25 |
| A2 | Methodik gemäß Projektskizze..... | 27 |
| A2.1 | Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung | 27 |
| A2.1.1 | Fragestellung 1: Aktualisierung zum Projekt S19-02..... | 27 |
| A2.1.2 | Fragestellung 2: Nutzenbewertung von Varianten eines Lungenkrebscreenings | 28 |
| A2.1.2.1 | Population | 28 |
| A2.1.2.2 | Prüf- und Vergleichsintervention..... | 28 |

| | | |
|-------------|--|-----------|
| A2.1.2.3 | Patientenrelevante Endpunkte..... | 28 |
| A2.1.2.4 | Studientypen..... | 28 |
| A2.1.2.5 | Publikationssprache..... | 29 |
| A2.1.2.6 | Studiengröße..... | 29 |
| A2.1.2.7 | Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss..... | 29 |
| A2.1.2.8 | Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen..... | 30 |
| A2.2 | Informationsbeschaffung..... | 30 |
| A2.2.1 | Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten..... | 30 |
| A2.2.2 | Umfassende Informationsbeschaffung von Studien..... | 31 |
| A2.2.3 | Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene..... | 32 |
| A2.2.4 | Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung..... | 33 |
| A2.3 | Informationsbewertung und -synthese..... | 33 |
| A2.3.1 | Darstellung der Einzelstudien..... | 33 |
| A2.3.2 | Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse..... | 34 |
| A2.3.3 | Metaanalysen..... | 35 |
| A2.3.4 | Sensitivitätsanalysen..... | 36 |
| A2.3.5 | Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren..... | 37 |
| A2.3.6 | Aussagen zur Beleglage..... | 38 |
| A3 | Details der Ergebnisse..... | 39 |
| A3.1 | Informationsbeschaffung..... | 39 |
| A3.1.1 | Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertungen..... | 39 |
| A3.1.2 | Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten..... | 39 |
| A3.1.3 | Umfassende Informationsbeschaffung..... | 39 |
| A3.1.3.1 | Primäre Informationsquellen..... | 39 |
| A3.1.3.1.1 | Bibliografische Datenbanken..... | 39 |
| A3.1.3.1.2 | Nachselektion der Informationsbeschaffung zu S19-02..... | 41 |
| A3.1.3.1.3 | Studienregister..... | 41 |
| A3.1.3.2 | Weitere Informationsquellen und Suchtechniken..... | 41 |
| A3.1.3.2.1 | Durch den G-BA übermittelte Dokumente..... | 41 |
| A3.1.3.2.2 | Anwendung weiterer Suchtechniken..... | 41 |
| A3.1.3.2.3 | Autorenanfragen..... | 41 |
| A3.1.4 | Resultierender Studienpool..... | 42 |
| A3.1.5 | Studien ohne berichtete Ergebnisse..... | 42 |
| A3.2 | Fragestellung 1: Aktualisierung zum Projekt S19-02..... | 44 |

| | | |
|-------------|---|-----------|
| A3.2.1 | Studiendesign und Studienpopulationen..... | 44 |
| A3.2.2 | Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials..... | 49 |
| A3.2.3 | Ergebnisse zur Mortalität | 49 |
| A3.2.3.1 | Gesamtmortalität..... | 49 |
| A3.2.3.2 | Lungenkrebspezifische Mortalität..... | 52 |
| A3.2.4 | Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen..... | 55 |
| A3.2.5 | Ergebnisse zu Schäden, die sich direkt und indirekt aus dem Screening ergeben, einschließlich der Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen | 55 |
| A3.2.5.1 | Konsequenzen aus falsch-negativen Screeningbefunden | 55 |
| A3.2.5.2 | Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden | 55 |
| A3.2.5.3 | Überdiagnosen..... | 56 |
| A3.2.6 | Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität | 60 |
| A3.2.7 | Sensitivitätsanalysen | 60 |
| A3.2.8 | Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren..... | 60 |
| A3.3 | Fragestellung 2: Nutzenbewertung von Varianten eines Lungenkrebscreenings | 60 |
| A3.3.1 | Studiendesign und Studienpopulationen..... | 60 |
| A3.3.2 | Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials..... | 60 |
| A3.3.3 | Ergebnisse zur Mortalität | 61 |
| A3.3.3.1 | Gesamtmortalität..... | 61 |
| A3.3.3.2 | Lungenkrebspezifische Mortalität..... | 63 |
| A3.3.4 | Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen..... | 65 |
| A3.3.5 | Ergebnisse zu Schäden, die sich direkt und indirekt aus dem Screening ergeben, einschließlich der Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen | 65 |
| A3.3.5.1 | Konsequenzen aus falsch-negativen Screeningbefunden | 65 |
| A3.3.5.2 | Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden | 65 |
| A3.3.5.3 | Überdiagnosen..... | 66 |
| A3.3.6 | Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität | 67 |
| A3.3.7 | Metaanalysen | 67 |
| A3.3.8 | Sensitivitätsanalysen | 67 |
| A3.3.9 | Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren..... | 67 |
| A4 | Kommentare..... | 68 |
| A4.1 | Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten..... | 68 |
| A4.2 | Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien..... | 68 |
| A4.3 | Implementierung eines Low-Dose-CT Screenings..... | 70 |

| | | |
|-------------|--|------------|
| A4.3.1 | Mögliche Variablen der Implementierung | 70 |
| A4.3.2 | Beispiele der Implementierung in der EU | 74 |
| A5 | Literatur..... | 75 |
| A6 | Studienlisten..... | 98 |
| A6.1 | Liste der gesichteten systematischen Übersichten | 98 |
| A6.2 | Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche.. | 98 |
| A7 | Suchstrategien | 103 |
| A7.1 | Bibliografische Datenbanken..... | 103 |
| A7.2 | Studienregister | 107 |
| A8 | Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen | 108 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte aus Dokumenten mit neuen verwertbaren Daten (Fragestellung 1) | 6 |
| Tabelle 2: Überblick und Erläuterung der Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte für eine Nutzen-Schaden-Abwägung (Fragestellung 1) | 12 |
| Tabelle 3: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (Fragestellung 2) | 15 |
| Tabelle 4: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (Fragestellung 1 und 2) | 18 |
| Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss zur Untersuchung des Lungenkrebscreenings (Fragestellung 1) | 27 |
| Tabelle 6: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss zur Untersuchung der Varianten eines Lungenkrebscreenings (Fragestellung 2) | 30 |
| Tabelle 7: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit | 38 |
| Tabelle 8: Relevante Studien aus S19-02 | 39 |
| Tabelle 9: Studienpool der Nutzenbewertung | 42 |
| Tabelle 10: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse | 43 |
| Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie UKLS (Fragestellung 1) | 45 |
| Tabelle 12: Interventionsbeschreibung der Studie UKLS Teil 1 (Fragestellung 1) | 46 |
| Tabelle 13: Interventionsbeschreibung der Studie UKLS Teil 2 | 46 |
| Tabelle 14: Charakterisierung des Teilnehmerflusses in der Studie UKLS (Fragestellung 1) | 48 |
| Tabelle 15: Ein- / Ausschlusskriterien für Personen in der Studie UKLS (Fragestellung 1) | 48 |
| Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie UKLS (Fragestellung 1) | 48 |
| Tabelle 17: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Fragestellung 1) | 49 |
| Tabelle 18: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Gesamtmortalität (Fragestellung 1) | 49 |
| Tabelle 19: Ergebnisse – Gesamtmortalität (Fragestellung 1) | 51 |
| Tabelle 20: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: lungenkrebspezifische Mortalität (Fragestellung 1) | 52 |
| Tabelle 21: Ergebnisse – lungenkrebspezifische Mortalität (Fragestellung 1) | 54 |
| Tabelle 22: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Überdiagnosen (Fragestellung 1) .. | 56 |
| Tabelle 23: Ergebnisse – Überdiagnosen (Fragestellung 1) | 57 |
| Tabelle 24: Ergebnisse – Überdiagnosen getrennt nach Geschlecht (Fragestellung 1) | 59 |
| Tabelle 25: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Fragestellung 2) | 60 |

| | |
|--|----|
| Tabelle 26: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Gesamtmortalität (Fragestellung 2) | 61 |
| Tabelle 27: Ergebnisse – Gesamtmortalität (Fragestellung 2) | 62 |
| Tabelle 28: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: lungenkrebspezifische Mortalität (Fragestellung 2) | 63 |
| Tabelle 29: Ergebnisse – lungenkrebspezifische Mortalität (Fragestellung 2) | 64 |
| Tabelle 30: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden (Fragestellung 2) | 65 |
| Tabelle 31: Ergebnisse – Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden (Fragestellung 2) | 66 |
| Tabelle 32: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Überdiagnosen (Fragestellung 2) .. | 66 |
| Tabelle 33: Varianten des Lungenkrebscreenings | 71 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion | 40 |
| Abbildung 2: Gesamtmortalität: Metaanalyse zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening (Fragestellung 1) | 52 |
| Abbildung 3: Lungenkrebspezifische Mortalität: Metaanalyse zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening (Fragestellung 1) | 55 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| AHRQ | Agency for Healthcare Research and Quality |
| BMUV | Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz |
| BfS | Bundesamt für Strahlenschutz |
| CT | Computertomografie |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| HTA | Health Technology Assessment |
| IDR | Inzidenzdichtequotient |
| ITT | Intention to treat |
| KI | Konfidenzintervall |
| LLPv2 | Liverpool Lung Project Version 2 |
| Low-Dose-CT | Niedrigdosis-Computertomografie |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| RCT | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| UE | unerwünschte Ereignisse |
| StrlSchG | Strahlenschutzgesetz |
| USPSTF | U.S. Preventive Services Task Force |

1 Hintergrund

Im IQWiG-Bericht S19-02 wurde für das Screening mittels Niedrigdosis-Computertomografie (Low-Dose-CT) gegenüber keinem Screening ein Anhaltspunkt für einen Nutzen festgestellt. Für (ehemalige) starke Raucherinnen und Raucher bedeutet dies, dass der Nutzen des Low-Dose-CT-Lungenkrebscreenings den Schaden überwiegt [1]. Da bei dieser Untersuchung ionisierende Strahlung zum Einsatz kommt, ist es laut § 84 Absatz 3 des Strahlenschutzgesetzes (StrlSchG) [2] erforderlich, dass diese Anwendung als zulässig erklärt wird. Das Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz (BMUV) hat im Mai 2024 eine „Verordnung über die Zulässigkeit der Anwendung der Niedrigdosis-Computertomographie zur Früherkennung von Lungenkrebs bei rauchenden Personen“ veröffentlicht [3]. Entscheidungsgrundlage hierfür war die im Dezember 2021 veröffentlichte wissenschaftliche Bewertung des Bundesamtes für Strahlenschutz (BfS) [4]. Die Verordnung tritt am 01. Juli in Kraft, wodurch die Voraussetzungen für eine Anwendung des Low-Dose-CT-Screenings geschaffen sind. Die Untersuchung kann somit als individuelle Gesundheitsleistung angeboten werden und nach Entscheidung des G-BAs über die Aufnahme der Untersuchung in den Leistungskatalog der Krankenkassen im Rahmen eines nationalen Früherkennungsprogramms erfolgen. Der G-BA hat das Beratungsverfahren über die Einführung eines Lungenkrebscreenings mittels Low-Dose-CT für aktive und ehemalige Raucherinnen und Raucher bereits eingeleitet.

Die Epidemiologie und Pathophysiologie der betreffenden Personengruppen wurden bereits im Bericht S19-02 beschrieben [1]. Die Nutzenbewertung hat gezeigt, dass (ehemalige) starke Raucherinnen und Raucher von einem Low-Dose-CT-Lungenkrebscreening profitieren können. Die für den Bericht S19-02 eingeschlossenen Screeningstudien wiesen hinsichtlich der Strategien der Untersuchung und der Diagnostik eine beträchtliche Heterogenität auf [1]. Dies betraf z. B. Aspekte wie die Einteilung und Definition der Screeningbefunde, die Verlaufskontrollen und Abklärungsdiagnostik nach einem auffälligen Befund, die eingesetzten CT-Gerätetypen oder die softwaregestützte Befundung. Daher ist es auch von Interesse herauszufinden, welche Varianten eines Lungenkrebscreenings mittels Low-Dose-CT am geeignetsten sind.

Der G-BA hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 23.11.2023 mit der Bewertung des Lungenkrebscreenings mittels Low-Dose-CT beauftragt. Die Bewertung soll als Aktualisierung zum IQWiG-Bericht S19-02 erfolgen [1]. Darüber hinaus sollen Varianten eines Lungenkrebscreenings mittels Low-Dose-CT vergleichend bewertet werden.

2 Fragestellung

2.1 Fragestellung 1: Aktualisierung zum Projekt S19-02

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung des Lungenkrebscreenings mittels Niedrigdosis-Computertomografie (Low-Dose-CT) im Vergleich zu keinem (bzw. keinem systematischen) Screening als Aktualisierung zum IQWiG-Bericht S19-02

bei aktiven und ehemaligen Raucherinnen und Rauchern ohne Verdacht auf Lungenkrebs.

2.2 Fragestellung 2: Nutzenbewertung von Varianten eines Lungenkrebscreenings

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung von Varianten eines Lungenkrebscreenings mittels Niedrigdosis-Computertomografie auf Basis von aussagekräftigen randomisiert vergleichenden Studien hinsichtlich mindestens der folgenden Aspekte: Untersuchungsintervalle, technisch-apparative Gerätestandards, Durchführung der Bildbefundung, Abklärungsalgorithmen bei auffälligen oder indifferenten Befunden

bei Personen ohne Verdacht auf Lungenkrebs oder bei Personen mit einem abklärungsbedürftigen Befund begründet durch die vorangegangene Bildgebung im Rahmen eines Screenings.

3 Methoden

Die Nutzenbewertung des Lungenkrebscreenings mittels Low-Dose-CT im Vergleich zu keinem (bzw. keinem systematischen) Screening ist eine Aktualisierung zum IQWiG-Bericht S19-02.

Für Fragestellung 1 bildeten aktive oder ehemalige Raucherinnen und Raucher ohne Verdacht auf Lungenkrebs die Zielpopulation der Nutzenbewertung. Die Prüfintervention bildete das Screening auf Lungenkrebs mittels Low-Dose-CT. Als Vergleichsintervention galt kein (bzw. kein systematisches) Screening. Auch ein Screening auf Lungenkrebs mittels Röntgenthorax wurde im Sinne einer Sensitivitätsanalyse für die Endpunkte Mortalität und Überdiagnosen als Vergleichsintervention berücksichtigt.

Für die Fragestellung 2 war die Zielpopulation für die Nutzenbewertung Personen ohne Verdacht auf Lungenkrebs und Personen mit einem abklärungsbedürftigen Befund, d. h. nach vorangegangener Bildgebung im Rahmen eines Screenings. Die Prüfintervention bildete das Screening oder die Abklärungsdiagnostik in Bezug auf Lungenkrebs mittels Low-Dose-CT. Als Vergleichsintervention galt das Screening oder die Abklärungsdiagnostik in Bezug auf Lungenkrebs mittels Low-Dose-CT in einer anderen Variante als die Prüfintervention.

Für beide Fragestellungen wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität (Gesamtmortalität, lungenkrebspezifische Mortalität),
- Morbidität (zum Beispiel krebsbedingte Symptomatik),
- gesundheitsbezogene Lebensqualität,
- unerwünschte Ereignisse (UEs),
- Schäden, die sich aus der Screeningmaßnahme oder aus nachfolgenden diagnostischen Untersuchungen (zum Beispiel invasive Prozeduren wie Biopsien) ergeben, einschließlich der Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden (falsch-positiv und falsch-negativ) und Überdiagnosen.

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

Im Rahmen der Erstellung des Rapid Reports erfolgte eine Suche nach systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews) und HTA Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Die Informationsbeschaffung knüpft an die vorangegangene Nutzenbewertung S19-02 an [1] und wurde um eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten für den im Abschlussbericht S19-02 nicht abgedeckten Zeitraum ergänzt.

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

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) übermittelte Dokumente, die Sichtung von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten. Für Fragestellung 2 erfolgte eine Nachselektion von Referenzen, die für den Bericht S19-02 mit dem Ausschlussgrund E1 Population und E3 Vergleichsintervention ausgeschlossen wurden (siehe Tabelle 5).

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

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

Bei Vorliegen neuer Dokumente zu bereits extrahierten Studien im Bericht S19-02 wurde geprüft, ob aus den neuen Publikationen aktuellere Ergebnisse herangezogen werden konnten. Die Ergebnisse aus Metaanalysen wurden unter Berücksichtigung der vorliegenden Daten aus S19-02 und der neu identifizierten Daten für den Rapid Report S23-02 aktualisiert.

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

Abschließend erfolgte eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens und Schadens.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Informationsbeschaffung ergab 9 relevante randomisierte kontrollierte Studien, die alle schon aus dem Vorgängerbericht S19-02 bekannt waren

Für die Fragestellung 1 waren alle 9 identifizierten RCTs relevant. Für die Fragestellung 2 war davon 1 RCT relevant. Zusätzlich zu den aus dem Vorgängerbericht S19-02 bekannten Dokumenten wurden 2 neue Publikationen mit relevanten Daten zu den Studien LUSI und UKLS identifiziert.

Für die Fragestellung 1 wurden darüber hinaus 1 geplante sowie 2 laufende Studien identifiziert. Des Weiteren wurden 4 Studien mit unklarem Status sowie 1 abgeschlossene Studie ohne berichtete Ergebnisse identifiziert. Für die Fragestellung 2 wurden 3 weitere laufende Studien identifiziert. Die letzte Suche fand am 23.01.2024 statt.

4.2 Ergebnisse Fragestellung 1: Aktualisierung zum Projekt S19-02

4.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

8 von den 9 eingeschlossenen RCTs für Fragestellung 1 wurden bereits im Bericht S19-02 ausführlich beschrieben und werden hier nicht nochmals dargestellt (DANTE, DLCST, ITALUNG, LUSI, MILD, NELSON, LSS und NLST). Die ULKS-Studie erfüllte zwar grundsätzlich die Einschlusskriterien des Berichts S19-02, allerdings lagen zum Abschlussbericht S19-02 keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Ergebnisse vor. Folglich wurde die Studie im Bericht S19-02 nicht herangezogen und auf eine weitergehende Darstellung verzichtet.

Die Studie UKLS [5-15] ist eine Pilotstudie aus dem Vereinigten Königreich, in der 4055 Personen randomisiert wurden. Die Probandinnen und Probanden wurden entweder einem einmaligen Screening mittels Low-Dose-CT oder keinem Screening zugeteilt. Die geplante Beobachtungszeit lag bei 10 Jahren. In der Studie wurden Männer und Frauen im Alter von 50 bis 75 Jahren eingeschlossen, die ein ≥ 5 -prozentiges Risiko hatten, in den nächsten 5 Jahren an Lungenkrebs zu erkranken, basierend auf dem Risikomodell des Liverpool Lung Project; Version 2 (LLPv₂). Dieses Risiko wurde anhand eines Fragebogens u. a. über den Raucherstatus und die Packungsjahre erhoben. Der prozentuale Anteil an Frauen in der Studie betrug jeweils in der Interventions- und Vergleichsgruppe 25 % bzw. 26 %. Die Teilnehmerate am Screening (Screeningadhärenz) lag in der Interventionsgruppe bei 98 %. Die Daten wurden für die Interventions- und die Kontrollgruppe aus Krebs- und Sterberegistern erhoben.

4.2.2 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte aus Dokumenten mit neuen verwertbaren Daten

Für die Aktualisierung wurden aus den beiden neu identifizierten Dokumenten zu den Studien LUSI und UKLS Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert. Tabelle 1 zeigt die entsprechende Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten. In beiden Studien wurden verwertbare Daten zum Endpunkt Mortalität (Gesamtmortalität sowie lungenkrebspezifische Mortalität) und Überdiagnosen berichtet. Für die LUSI-Studie wurden für diese Endpunkte die Daten aus S19-02 anhand des zusätzlich identifizierten Dokuments aktualisiert [1]. Zum Endpunkt Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden lagen für die LUSI-Studie bereits verwertbare Daten aus dem Bericht S19-02 vor. Für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in beiden Studien keine Daten berichtet oder die Daten waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar.

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte aus Dokumenten mit neuen verwertbaren Daten (Fragestellung 1)

| Studie | Endpunkte | | | | |
|---|---|-------------------------|---|---------------|------------------------------------|
| | Mortalität | Morbidität | | | LQ |
| | Gesamtmortalität und lungenkrebspezifische Mortalität | Unerwünschte Ereignisse | Screeningschäden | | Gesundheitsbezogene Lebensqualität |
| | | | Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden | Überdiagnosen | |
| Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening | | | | | |
| LUSI | ● | – | – | ● | – |
| UKLS | ● | – | – | ● | – |
| ●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar. –: Es wurden keine Daten in den neu identifizierten Publikationen berichtet oder die Daten waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar. CT: Computertomografie; LQ: Lebensqualität | | | | | |

4.2.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse für Studien mit neuen verwertbaren Daten

Für die UKLS-Studie wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse endpunktübergreifend als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtmortalität, lungenkrebspezifische Mortalität und Überdiagnosen wurde für die UKLS-Studie als niedrig eingestuft.

Für die LUSI-Studie wurde anhand des neuen Dokuments das Verzerrungspotenzial überprüft. Die bisherige Einstufung eines niedrigen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials und eines hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse für alle Endpunkte bleibt bestehen (siehe auch S19-02 [1]).

4.2.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse aus allen 9 eingeschlossenen Studien dargestellt: wo möglich als aktualisierte Metaanalyse auf Basis der neuen Ergebnisse und jeweils vergleichend mit den Ergebnissen des Berichtes S19-02.

4.2.4.1 Ergebnisse zur Mortalität

4.2.4.1.1 Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Für den Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening wurden in den Studien LUSI und UKLS Daten zur Gesamtmortalität nach einer medianen Beobachtungszeit von 10 Jahren bzw. 7,3 Jahren berichtet.

Unter Berücksichtigung des Berichts S19-02 [1] lagen zum Endpunkt Gesamtmortalität zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening insgesamt Daten aus 4 Studien mit hoher (DLCST, ITALUNG, NELSON, UKLS) und 3 Studien mit mäßiger (DANTE, LUSI, MILD) qualitativer Ergebnissicherheit vor. Darüber hinaus lagen zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus Röntgenthorax-Screening Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 2 Studien (LSS und NLST) vor.

Für alle Studien wurden jeweils die Daten zur längsten Beobachtungszeit herangezogen.

Der gepoolte Schätzer aus 4 Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit war nicht statistisch signifikant (IDR: 0,93; 95 %-KI: [0,80; 1,09]; $p = 0,251$). Auch die gemeinsame Auswertung der Studien mit hoher und mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit ergab keinen statistisch signifikanten Effekt zugunsten des Screenings (IDR: 0,95; 95 %-KI: [0,89; 1,02]; $p = 0,142$, siehe Tabelle 2). Die Hinzunahme der beiden Studien zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus Röntgenthorax-Screening in die Auswertung widerspricht nicht den Ergebnissen zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening.

Somit ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Lungenkrebscreenings mittels Low-Dose-CT und keine Änderung gegenüber der Bewertung des Berichtes S19-02.

Subgruppenanalysen zur Gesamtmortalität

Unter Berücksichtigung der Daten zur Gesamtmortalität aus dem Bericht S19-02 [1] und der neuen Daten aus der LUSI-Studie und der UKLS-Studie wurde erneut eine Effektmodifikation

durch das Alter der CT-Geräte, die Größe der Zentren und das Geschlecht der Teilnehmerinnen und Teilnehmer geprüft. Für die Gesamtmortalität zeigte sich in den aktualisierten Subgruppenanalysen keine Effektmodifikation. Somit ergibt sich keine Änderung gegenüber der Bewertung des Berichts S19-02.

4.2.4.1.2 Ergebnisse zur lungenkrebspezifischen Mortalität

Für den Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening wurden in den Studien LUSI und UKLS Daten zur lungenkrebspezifischen Mortalität nach einer medianen Beobachtungszeit von 10 Jahren bzw. 7,3 Jahren berichtet. Unter Berücksichtigung des Berichts S19-02 [1] lagen zum Endpunkt lungenkrebspezifische Mortalität zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening gegen kein Screening insgesamt Daten aus 4 Studien mit hoher (DLCST, ITALUNG, NELSON, UKLS) und 3 Studien mit mäßiger (DANTE, LUSI, MILD) qualitativer Ergebnissicherheit vor. Darüber hinaus lagen zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus Röntgenthorax-Screening Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 2 Studien (LSS und NLST) vor.

Für alle Studien wurden jeweils die Daten zur längsten Beobachtungszeit herangezogen.

Der gepoolte Schätzer aus 4 Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit war statistisch signifikant zugunsten des Low-Dose-CT-Screenings (IDR: 0,78; 95 %-KI: [0,64; 0,95]; $p = 0,029$). Die gemeinsame Auswertung der Studien mit hoher und mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit ergab ebenfalls einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten des Screenings (IDR: 0,79; 95 %-KI: [0,71; 0,89]; $p = 0,002$, siehe Tabelle 2). Die Hinzunahme der beiden Studien zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus Röntgenthorax-Screening in die Auswertung widerspricht nicht den Ergebnissen zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening.

Im Unterschied dazu hatte sich im Bericht S19-02 in den Ergebnissen zur lungenkrebspezifischen Mortalität kein statistisch signifikanter Effekt für den gepoolten Schätzer aus den damals 3 Studien (DLCST, ITALUNG und NELSON) mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit gezeigt (IDR: 0,80; 95 %-KI: [0,60; 1,06]; $p = 0,076$). In der gemeinsamen Auswertung der 6 Studien mit mäßiger und hoher qualitativer Ergebnissicherheit zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Low-Dose-CT-Screenings (IDR: 0,81; 95 %-KI: [0,72; 0,91]; $p = 0,004$). Auf Basis dieses Ergebnisses wurde im Bericht S19-02 ein Hinweis auf einen Nutzen des Lungenkrebscreenings mittels Low-Dose-CT gegenüber keinem Screening abgeleitet.

Somit liegt für den Endpunkt lungenkrebspezifische Mortalität, abweichend zum Bericht S19-02 [1], kein Hinweis, sondern ein Beleg für einen Nutzen des Lungenkrebscreenings mittels Low-Dose-CT gegenüber keinem Screening vor.

Subgruppenanalysen zur lungenkrebspezifischen Mortalität

Unter Berücksichtigung der Daten zur lungenkrebspezifischen Mortalität aus dem Bericht S19-02 [1] und der neuen Daten aus der LUSI-Studie und der UKLS-Studie wurde erneut eine Effektmodifikation durch das Alter der CT-Geräte, die Größe der Zentren und das Geschlecht der Teilnehmerinnen und Teilnehmer geprüft. Für die lungenkrebspezifische Mortalität zeigte sich in den aktualisierten Subgruppenanalysen keine Effektmodifikation. Somit ergibt sich keine Änderung gegenüber der Bewertung des Berichts S19-02.

4.2.4.1.3 Zusammenfassende Betrachtung für den Endpunkt Mortalität

Für die Gesamtmortalität zeigte sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des Low-Dose-CT-Screenings, die Ergebnisse der Metaanalysen weisen aber in Richtung einer Senkung der Gesamtsterblichkeit. Für die lungenkrebspezifische Mortalität zeigte sich ein Beleg für einen Nutzen.

Der Schätzer für den absoluten Effekt beträgt für die Gesamtmortalität 6 von 1000 Personen (95 %-KI: [-2; 13]) und für die lungenkrebspezifische Mortalität 5 von 1000 Personen (95 %-KI: [3; 7]) (siehe Tabelle 2). Da die jeweiligen Schätzer und die dazugehörigen Konfidenzintervalle für den absoluten Effekt in einer ähnlichen Größenordnung liegen, ergibt sich für den Endpunkt Mortalität auf Basis des Belegs für die lungenkrebspezifische Mortalität insgesamt ein Hinweis auf einen Nutzen des Lungenkrebscreenings mittels Low-Dose-CT im Vergleich zu keinem Screening.

Somit ergibt sich in der zusammenfassenden Betrachtung für den Endpunkt Mortalität eine Änderung gegenüber der Bewertung des Berichts S19-02 (Anhaltspunkt für einen Nutzen).

4.2.4.2 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

In keinem der neu identifizierten Dokumente zur LUSI-Studie und UKLS-Studie wurden Daten zu unerwünschten Ereignissen berichtet.

Somit ergibt sich für diesen Endpunkt keine Änderung gegenüber der Bewertung des Berichts S19-02. Darin wurde auf Grundlage der verwertbaren Daten zu UEs aus der DANTE-Studie (mit mäßig qualitativer Ergebnissicherheit) ein Anhaltspunkt für einen Schaden des Lungenkrebscreenings mittels Low-Dose-CT gegenüber keinem Screening für den Endpunkt UEs abgeleitet (siehe Tabelle 2 und [1]).

4.2.4.3 Ergebnisse zu Schäden, die sich direkt und indirekt aus dem Screening ergeben, einschließlich der Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen

4.2.4.3.1 Ergebnisse zu Konsequenzen aus falsch-negativen Screeningbefunden

In keinem der neu identifizierten Dokumente zur LUSI-Studie und UKLS-Studie wurden Daten zu Konsequenzen aus falsch-negativen Screeningbefunden berichtet. Auch für den Bericht S19-02 lagen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor [1].

4.2.4.3.2 Ergebnisse zu Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden

In keinem der neu identifizierten Dokumente zur LUSI-Studie und UKLS-Studie wurden Daten zu Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden berichtet.

Somit ergibt sich für diesen Endpunkt keine Änderung gegenüber der Bewertung des Berichts S19-02 [1]. Dort wurde ein Beleg für einen Schaden des Lungenkrebscreenings mittels Low-Dose-CT im Vergleich zu keinem Screening bezüglich der Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden abgeleitet. (Für weitere Erläuterungen siehe Tabelle 2 und [1].)

4.2.4.3.3 Ergebnisse zu Überdiagnosen

Die UKLS-Studie wurde als geeignet eingeschätzt zur Berechnung von Überdiagnosen. Während in der Interventionsgruppe eine Screeningstrategie über einen bestimmten festgelegten Zeitraum (Screeningphase, Periode 1) angeboten wird, erhält die parallel beobachtete Kontrollgruppe keine Screeningstrategie (Periode 1). Beide Gruppen werden nach Periode 1 für eine ausreichende Dauer weiterbeobachtet (Periode 2), nämlich 7,2 Jahre. Darüber hinaus wurde für diese Studie eine hohe Teilnahmerate berichtet.

Die LUSI-Studie wurde bereits im Bericht S19-02 als entsprechend geeignet eingeschätzt.

Überdiagnosen bezogen auf die zum Screening eingeladenen Personen

Für die Studien LUSI und UKLS beträgt das Überdiagnoserisiko bezogen auf die zum Screening eingeladenen Personen 0,8 % und 0,5 %.

Insgesamt konnte unter Berücksichtigung des Berichts S19-02 für alle 9 eingeschlossenen Studien (DANTE, DLCST, ITALUNG, LSS, LUSI, MILD, NELSON, NLST, UKLS) das Überdiagnoserisiko bezogen auf alle zum Screening eingeladenen Teilnehmerinnen und Teilnehmer bestimmt werden. Das Überdiagnoserisiko lag zwischen 0 % und 2,2 %, im Median bei 0,7 %. Für weitere Erläuterungen siehe Tabelle 2 und [1].

Überdiagnosen bezogen auf die während der Screeningphase mit Lungenkrebs diagnostizierten Personen

Für die LUSI-Studie liegt das Überdiagnoserisiko bezogen auf die während der Screeningphase mit Lungenkrebs diagnostizierten Personen bei 25,0 %, für die UKLS-Studie bei 25,7 %.

Insgesamt konnte unter Berücksichtigung des Berichts S19-02 [1] für 6 eingeschlossene Studien (DLCST, ITALUNG, LUSI, NELSON, NLST, UKLS) das Überdiagnoserisiko bezogen auf die während der Screeningphase mit Lungenkrebs diagnostizierten Personen bestimmt werden. Das Überdiagnoserisiko lag für die 6 Studien zwischen 0 % und 63,2 %, im Median bei 25,0 %. Für weitere Erläuterungen siehe Tabelle 2 und [1].

Subgruppenanalyse

Für die Studien LUSI und UKLS lagen Daten getrennt für Frauen und Männer vor.

Insgesamt berichteten unter Berücksichtigung des Berichts S19-02 [1] 3 Studien (LUSI; NLST und UKLS) Daten zu Überdiagnosen getrennt nach Geschlecht. Wie schon im Bericht S19-02 deuten diese Daten nicht darauf hin, dass eine Effektmodifikation des Überdiagnoserisikos durch das Geschlecht vorliegt.

Zusammenfassende Betrachtung

Somit ergibt sich für den Endpunkt Überdiagnosen keine Änderung gegenüber der Bewertung des Berichts S19-02. Es wurde ein Beleg für einen Schaden des Lungenkrebscreenings mittels Low-Dose-CT im Vergleich zu keinem Screening bezüglich der Überdiagnosen abgeleitet.

4.2.4.4 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In keinem der neu identifizierten Dokumente zur LUSI-Studie und UKLS-Studie wurden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität berichtet. Für den Bericht S19-02 [1] lagen in den Studien keine Daten vor bzw. konnten die Daten für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden. Somit ergibt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität keine Änderung gegenüber der Bewertung des Berichts S19-02.

4.2.5 Überblick und Erläuterung der Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte für eine Nutzen-Schaden-Abwägung

Die folgende Tabelle 2 zeigt einen Überblick und Erläuterungen für alle patientenrelevanten Endpunkte für eine Nutzen-Schaden-Abwägung eines Lungenkrebscreenings mittels Low-Dose-CT im Vergleich zu keinem Screening (Fragestellung 1).

Tabelle 2: Überblick und Erläuterung der Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte für eine Nutzen-Schaden-Abwägung (Fragestellung 1) (mehrseitige Tabelle)

| Patientenrelevanter Endpunkt | Ergebnisse | Basisrisiko ^a pro 1000 Personen | Risiko ^b pro 1000 eingeladene Screening-teilnehmerinnen und -teilnehmer | Absoluter Effekt pro 1000 eingeladene Screeningteilnehmerinnen und -teilnehmer [95 %-KI] | Erläuterung |
|----------------------------------|---|--|--|--|---|
| Mortalität | | | | | |
| Gesamt mortalität | IDR: 0,95; 95 %-KI: [0,89; 1,02]; p = 0,142 | 123 | 118 | 6 [-2; 13] | Es ist nicht belegt, dass das LD-CT-Screening die Gesamtsterblichkeit senkt oder erhöht. Der Schätzer und das Konfidenzintervall für den absoluten Effekt liegen jedoch in einer ähnlichen Größenordnung wie der der lungenkrebspezifischen Mortalität. |
| Lungenkrebspezifische Mortalität | IDR: 0,79; 95 %-KI: [0,71; 0,89]; p = 0,002 | 23 | 18 | 5 [3; 7] | Ohne LD-CT-Screening sterben 23 von 1000 Personen an Lungenkrebs. Mit LD-CT-Screening sterben 18 von 1000 Personen an Lungenkrebs. Das LD-CT-Screening bewahrt ca. 5 von 1000 Personen innerhalb von etwa 10 Jahren ^c davor, an Lungenkrebs zu versterben. |

Tabelle 2: Überblick und Erläuterung der Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte für eine Nutzen-Schaden-Abwägung (Fragestellung 1) (mehrsseitige Tabelle)

| Patientenrelevanter Endpunkt | Ergebnisse | Basisrisiko ^a pro 1000 Personen | Risiko ^b pro 1000 eingeladene Screening-teilnehmerinnen und -teilnehmer | Absoluter Effekt pro 1000 eingeladene Screeningteilnehmerinnen und -teilnehmer [95 %-KI] | Erläuterung |
|---|--|--|--|--|---|
| Morbidität | | | | | |
| unerwünschte Ereignisse ^d | UE nach Operation: OR: 3,48; 95 %-KI: [1,41; 8,62]; p = 0,004 | 5 | 17 | -12 [-37; -2] | Ohne LD-CT-Screening erleiden 5 von 1000 Personen ein UE nach einer Operation, 2 davon ein UE mit Schweregrad ≥ 3 . |
| | UE mit Schweregrad ≥ 3 nach Operation: OR: 4,25; 95 %-KI: [0,92; 19,69]; p = 0,046 | 2 | 8 | -6 [-36; 0] | Mit LD-CT-Screening erleiden 17 von 1000 Personen ein UE nach einer Operation, 8 davon ein UE mit Schweregrad ≥ 3 . Das LD-CT-Screening führt bei 12 Personen zusätzlich zu einem UE nach Operation, 6 davon mit einem Schweregrad ≥ 3 . |
| Konsequenzen aus falsch-negativen Screeningbefunden | keine Daten berichtet | - | - | - | - |
| Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden | siehe Bericht S19-02 [1], Tabelle 25 | - | - | 1 bis 15 | 1–15 Personen von 1000 erhalten eine invasive Abklärungsdiagnostik oder eine Operation bei anschließendem gutartigen Befund ^e . |

Tabelle 2: Überblick und Erläuterung der Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte für eine Nutzen-Schaden-Abwägung (Fragestellung 1) (mehrsseitige Tabelle)

| Patientenrelevanter Endpunkt | Ergebnisse | Basisrisiko ^a pro 1000 Personen | Risiko ^b pro 1000 eingeladene Screening-teilnehmerinnen und -teilnehmer | Absoluter Effekt pro 1000 eingeladene Screeningteilnehmerinnen und -teilnehmer [95 %-KI] | Erläuterung |
|---|---|--|--|--|---|
| Überdiagnosen | Median der Punktschätzungen der einzelnen Studien für das Überdiagnoserisiko bezogen auf die zum Screening eingeladenen Personen: 0,7 % | - | - | Median: 7 | Durch das Screening wird im Median bei 7 Personen von 1000 Screeningteilnehmerinnen und -teilnehmern ein Lungenkrebs festgestellt, der im Verlauf der restlichen Lebenszeit der Person keine Beschwerden verursacht hätte. Diese Personen werden diagnostischen und therapeutischen Prozeduren unterzogen, die nicht erforderlich und zum Teil mit Komplikationen behaftet sind. Das aus den einzelnen Studien berechnete Überdiagnoserisiko bezogen auf die während der Screeningphase mit Lungenkrebs diagnostizierten Personen liegt im Median bei 25 %. |
| LQ | | | | | |
| Gesundheitsbezogene LQ | keine verwertbaren Daten | - | - | - | - |
| a. medianes Risiko der Kontrollgruppe b. medianes Risiko der Interventionsgruppe c. Mittelwert der Beobachtungszeit seit Randomisierung d. Ergebnisse der DANTE-Studie, die als einzige Studie verwertbare Daten zu diesem Endpunkt berichtete e. Unter allen zum Screening eingeladenen Teilnehmerinnen und Teilnehmern erlitten 0,1 % bis 0,3 % (0,04 %) eine (schwerwiegende) Komplikation nach Operation eines benignen Befunds. CT: Computertomografie; IDR: Inzidenzdichtequotient; KI: Konfidenzintervall; LD: Low-dose; OR: Odds Ratio; LQ: Lebensqualität; UE: unerwünschtes Ereignis | | | | | |

4.3 Ergebnisse Fragestellung 2: Nutzenbewertung von Varianten eines Lungenkrebscreenings

Aus der aktuellen Informationsbeschaffung konnten keine neuen Dokumente oder Studien für die Fragestellung 2 identifiziert werden. Somit ist die MILD-Studie die einzige RCT, die zur Beantwortung der Fragestellung 2 vorliegt. Da diese Studie bereits im Bericht S19-02 [1] für beide Interventionsgruppen (jährliches Screening und 2-jährliches Screening) getrennt beschrieben wurde, wird auf eine erneute Darstellung der Charakteristika verzichtet. Die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten mit entsprechenden Effektschätzern für den Vergleich 2-jährliches Screening versus jährliches Screening werden erneut dargestellt.

4.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Die MILD-Studie wurde bereits im Bericht S19-02 [1] ausführlich beschrieben und wird hier nicht nochmals dargestellt.

4.3.2 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Tabelle 3 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus der MILD-Studie für den Vergleich 2-jährliches Low-Dose-CT-Screening versus jährliches Low-Dose-CT-Screening.

Tabelle 3: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (Fragestellung 2)

| Studie | Endpunkte | | | | LQ |
|--|-------------------------|-----------|---|------------------------------------|----|
| | Mortalität | Morbidity | Screeningschäden | | |
| | | | Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden | Überdiagnosen | |
| Gesamt mortalität und lungenkrebspezifische Mortalität | Unerwünschte Ereignisse | | | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | |
| 2-jährliches Low-Dose-CT-Screening versus jährliches Low-Dose-CT-Screening | | | | | |
| MILD | ● | – | ● | ● | – |
| ●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar. –: Es wurden keine Daten berichtet oder die Daten waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar. CT: Computertomografie; LQ: Lebensqualität | | | | | |

4.3.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Im Bericht S19-02 wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die MILD-Studie endpunktübergreifend als hoch eingestuft [1]. Es war unklar, ob die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und ob die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet war. Aus dem als hoch eingestuften endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial ergibt sich folglich unverändert ein hohes endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial der Ergebnisse, sodass für diese Studie keine weitergehende endpunktspezifische Bewertung durchgeführt wurde.

4.3.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

4.3.4.1 Ergebnisse zur Mortalität

4.3.4.1.1 Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Für den Vergleich 2-jährliches Low-Dose-CT-Screening versus jährliches Low-Dose-CT-Screening zeigte sich in der MILD-Studie nach einer medianen Beobachtungszeit von 10 Jahren seit Randomisierung kein statistisch signifikanter Unterschied für die Gesamtmortalität (HR: 0,80; 95 %-KI: [0,57; 1,12]; $p = 0,191$).

Es ergab sich daher für das 2-jährliche Low-Dose-CT-Screening kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder höheren Schaden im Vergleich zum jährlichen Low-Dose-CT-Screening hinsichtlich des Endpunkts Gesamtmortalität.

4.3.4.1.2 Ergebnisse zur lungenkrebspezifischen Mortalität

Für den Vergleich 2-jährliches Low-Dose-CT-Screening versus jährliches Low-Dose-CT-Screening zeigte sich in der MILD-Studie nach einer medianen Beobachtungszeit von 10 Jahren seit Randomisierung kein statistisch signifikanter Unterschied für die lungenkrebspezifische Mortalität (HR: 1,10; 95 %-KI: [0,59; 2,05]; $p = 0,760$).

Es ergab sich daher für das 2-jährliche Low-Dose-CT-Screening kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder höheren Schaden im Vergleich zum jährlichen Low-Dose-CT-Screening hinsichtlich des Endpunkts lungenkrebspezifische Mortalität.

4.3.4.1.3 Zusammenfassende Betrachtung für den Endpunkt Mortalität

In der zusammenfassenden Betrachtung ergibt sich unter Berücksichtigung der Ergebnisse für die Teilendpunkte Gesamtmortalität und lungenkrebspezifische Mortalität für den Endpunkt Mortalität kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder höheren Schaden des 2-jährlichen Low-Dose-CT-Screenings gegenüber einem jährlichen Low-Dose-CT-Screening.

4.3.4.2 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Verwertbare Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen lagen nicht vor.

4.3.4.3 Ergebnisse zu Schäden, die sich direkt und indirekt aus dem Screening ergeben, einschließlich der Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen

4.3.4.3.1 Ergebnisse zu Konsequenzen aus falsch-negativen Screeningbefunden

Ergebnisse zu Konsequenzen aus falsch-negativen Screeningbefunden lagen nicht vor.

4.3.4.3.2 Ergebnisse zu Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden

Für den Endpunkt Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden wurden aus der MILD-Studie Ergebnisse zu invasiven diagnostischen Prozeduren bei benignem Befund und Lungenresektionen bei benigner Histologie extrahiert. Insgesamt zeigte sich in den Ergebnissen für den Vergleich 2-jährliches Low-Dose-CT-Screening versus jährliches Low-Dose-CT-Screening kein statistisch signifikanter Unterschied (OR: 3,02; 95 %-KI: [0,31; 29,03]; $p = 0,332$ bzw. OR: 7,04; 95 %-KI: [0,36; 136,47]; $p = 0,084$).

Es ergab sich daher für das 2-jährliche Low-Dose-CT-Screening kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder höheren Schaden im Vergleich zum jährlichen Low-Dose-CT-Screening hinsichtlich des Endpunkts Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden.

4.3.4.3.3 Ergebnisse zu Überdiagnosen

Zur Quantifizierung des Anteils von Überdiagnosen bei Anwendung der IQWiG-Methodik sind nur Studien geeignet, in denen dem Vergleichsarm kein Screening angeboten wird, da sonst in beiden Armen Überdiagnosen auftreten können. In der MILD-Studie war eine Berechnung der Überdiagnosen unter der alleinigen Verwendung der Daten zum 2-jährlichen und jährlichen Screening somit nicht möglich. Aufgrund der gleichzeitig erhobenen Kontrollgruppe konnte das Überdiagnoserisiko für die Screeningvarianten aber dennoch berechnet werden.

Im Vergleich zu keinem Screening lag das Überdiagnoserisiko bezogen auf die zum Screening eingeladenen Personen für das 2-jährliche Screening bei 0 % (95 %-KI: [0; 1,5]), für das jährliche Screening bei 1,4 % (95 %-KI: [0; 3,1]). Somit lagen die Schätzungen für beide Screeningvarianten in einem ähnlichen Bereich. Der Vergleich der Risiken ergab ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis (Risikodifferenz [2-jährlich vs. jährlich]: -1,5 %; 95 %-KI: [-3,1; 0,1]; p -Wert [CSZ-Test] = 0,071).

Somit ergab sich für das 2-jährliche Low-Dose-CT-Screening kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder höheren Schaden im Vergleich zum jährlichen Low-Dose-CT-Screening hinsichtlich des Endpunkts Überdiagnosen.

4.3.4.4 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Verwertbare Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen nicht vor.

4.4 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse zu Fragestellung 1 und Fragestellung 2

Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 4 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 4: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (Fragestellung 1 und 2)

| Mortalität | Morbidität | | | | Gesundheits- bezogene Lebensqualität |
|---|----------------------------|--|--|---------------|--|
| | Unerwünschte Ereignisse | Screeningschäden | | | |
| | | Konsequenzen aus falsch- negativen Screening- befunden | Konsequenzen aus falsch- positiven Screening- befunden | Überdiagnosen | |
| Gesamtmortalität und lungenkrebs- spezifische Mortalität | | | | | |
| Fragestellung 1 | | | | | |
| ↑ ^a | ↘ | – | ↓↓ | ↓↓ | – |
| Fragestellung 2 | | | | | |
| ↔ | – | – | ↔ | ↔ | – |
| ↓↓: Beleg für einen Schaden des Low-Dose-CT-Screenings ↑: Hinweis auf einen Nutzen des Low-Dose-CT-Screenings ↘: Anhaltspunkt für einen Schaden des Low-Dose-CT-Screenings ↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg –: keine (verwertbaren) Daten berichtet a. basierend auf einem Beleg für einen Nutzen bei der lungenkrebspezifischen Mortalität und einem hiermit konsistenten, jedoch statistisch nicht signifikanten Effekt bei der Gesamtmortalität CT: Computertomografie | | | | | |

Nutzen-Schaden-Abwägung

Für die Aktualisierung zum Projekt S19-02 (Fragestellung 1) zeigt Tabelle 2 eine Übersicht der Ergebnisse.

Das Lungenkrebscreening mittels Low-Dose-CT bewahrt schätzungsweise 5 von 1000 Personen (95 %-KI: [3; 7]) davor, innerhalb von etwa 10 Jahren an einem Lungenkrebs zu versterben, und kann möglicherweise für einen Teil dieser Screeningteilnehmerinnen und -teilnehmer die Lebenszeit verlängern im Vergleich zu keinem Screening. Es lagen nur sehr wenig Daten zu UEs für die Interventions- und Vergleichsgruppe vor, es ist jedoch davon auszugehen, dass der Effekt des Screenings auf die Rate unerwünschter Ereignisse im Wesentlichen durch den Endpunkt Überdiagnosen abgebildet wird. Aufgrund falsch-positiver Screeningbefunde kommt es bei wenigstens 1 von 1000 Personen, maximal aber bei 15 von 1000 Personen, zu invasiven Prozeduren, die ohne das Screening nicht durchgeführt worden wären. Überdiagnosen sind als Schaden infolge der nicht erforderlichen Folgediagnostik und

Therapie zu werten inklusive der daraus resultierenden Komplikationen. Das Überdiagnoserisiko liegt im Median bei 7 pro 1000 zum Screening eingeladenen Personen. Das Überdiagnoserisiko bezogen auf die Personen mit einer Lungenkrebsdiagnose während der Screeningphase liegt im Median bei 25 %. Dem Nutzen hinsichtlich Mortalität steht vornehmlich der Schaden aus falsch-positiven Screeningbefunden und Überdiagnosen gegenüber. Insgesamt überwiegt für (ehemalige) starke Raucherinnen und Raucher der Nutzen des Low-Dose-CT-Lungenkrebscreenings den Schaden.

Für die Nutzenbewertung von Varianten eines Lungenkrebscreenings (Fragestellung 2) lag nur eine Studie vor. Diese untersuchte, mit welcher Intensität das Screening erfolgen soll (jährliches oder 2-jährliches Screening). Es zeigte sich in keinem Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der einen Variante gegenüber der anderen Variante. Daher entfällt die Notwendigkeit einer Nutzen-Schaden-Abwägung.

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten

Für den Bericht konnten die Ergebnisse von 9 Studien mit über 94 000 Personen verwendet werden. Es fehlen, wie bereits in S19-02 aufgezeigt [1], Ergebnisse aus 3 Studien, zu denen keine neuen Erkenntnisse vorliegen. 2 Studien (Depiscan und Garg 2002) mit einer geringen Fallzahl von 400 [16] bzw. 1000 [17] Teilnehmerinnen und Teilnehmern wurden unvollständig publiziert. Für eine weitere Studie (LUCAS) mit 2000 Teilnehmerinnen und Teilnehmern, welche die Durchführbarkeit, Compliance und Kosten einer großen RCT untersuchen soll, wurden keine Ergebnisse publiziert [18]. Die Fallzahlen dieser 3 Studien machen in der Summe weniger als 4 % der Gesamtfallzahl aller eingeschlossenen Studien aus. Eine Verzerrung der Berichtsergebnisse durch unpublizierte Daten ist daher nicht wahrscheinlich. Eine Einschränkung der Aussagesicherheit bei der vorliegenden Nutzenbewertung ist nicht erforderlich.

Aktualisierung zum Projekt S19-02

Für die Aktualisierung der Nutzenbewertung des Lungenkrebscreenings mittels Low-Dose-CT (S19-02) konnten zusätzlich zu den bereits vorhandenen Daten aus 8 RCTs Daten aus der UKLS-Studie herangezogen werden. Zum Abschlussbericht S19-02 lagen aus dieser Studie noch keine verwertbaren Daten vor [1]. Darüber hinaus wurden für die LUSI-Studie Daten mit einer längeren Beobachtungsdauer identifiziert. Die Aktualisierung der Auswertungen in S19-02 hat gezeigt, dass die neuen Studiendaten den bereits festgestellten Nutzen stützen. Die zusätzlichen Ergebnisse einer weiteren Studie mit hoher Ergebnissicherheit führten dazu, dass die Aussagesicherheit beim Endpunkt Mortalität heraufgestuft werden konnte.

Nutzenbewertung von Varianten eines Lungenkrebscreenings

Zu den möglichen Varianten eines Lungenkrebscreenings mittels Low-Dose-CT konnte nur 1 Studie (MILD) identifiziert werden, die den Ein- und Ausschlusskriterien des Berichts entsprach. Diese Studie war bereits aus der Nutzenbewertung S19-02 bekannt [1]. Aufgrund des 3-armigen Vergleichs, bei dem Personen aus der Interventionsgruppe entweder jährlich oder alle 2 Jahre ein Screening erhielten und Personen aus der Kontrollgruppe kein Screening erhielten, war die Studie für beide Fragestellungen relevant. Somit konnte nur zum Aspekt Screeningintensität und hierbei nur für die Varianten jährliches oder 2-jährliches Screening eine Bewertung vorgenommen werden. Es zeigte sich kein Anhaltspunkt dafür, dass eine der beiden Varianten möglicherweise einen höheren Nutzen oder Schaden hat. Hinsichtlich der Screeningintensität sind weitere Varianten möglich wie eine Verlängerung des Screeningintervalls nach einem festgelegten Zeitraum oder eine risikobasierte Anpassung des Screeningintervalls.

Andere Varianten eines Lungenkrebscreenings mittels Low-Dose-CT bleiben bei dieser Bewertung außen vor. Im Bericht S19-02 orientieren sich die „Überlegungen zur Ausgestaltung eines Screeningprogramms“ (Kapitel 5 [1]) überwiegend an den in den eingeschlossenen Studien gewählten Rahmenbedingungen. Aspekte wie z. B. die Definition der Hochrisikopopulation, screeningbegleitende Raucherentwöhnung, Einteilung und Definition der Screeningbefunde, die Verlaufskontrollen und Abklärungsdiagnostik nach einem auffälligen Befund sowie die eingesetzten CT-Gerätetypen oder die softwaregestützte Befundung wurden an dieser Stelle diskutiert.

Aktuell werden in weiteren Studien mit niedriger Evidenzstufe oder anderen Endpunkten als die hier im Bericht genannten weitere Fragestellungen untersucht, die für die Implementierung des Lungenkrebscreenings relevant sind.

Im Rahmen von Testgütestudien werden zum Beispiel Varianten zur Bildbefundung untersucht. Hierzu gehören unter anderem die computergestützte Auswertung und insbesondere auf maschinellem Lernen basierende Verfahren. Der Einsatz solcher Auswertungsverfahren durchläuft derzeit unter dem Sammelbegriff „künstliche Intelligenz“ eine viel beachtete Entwicklung.

Die Ausgestaltung von Rauchstoppinterventionen wird häufig in randomisierten Studien untersucht. In den Studien wird nach einer Studiendauer von meist nur wenigen Monaten der Anteil an Personen erhoben, die nach einer Rauchstoppintervention vollständig mit dem Rauchen aufgehört haben. Somit sind aus diesen Studien keine Erkenntnisse einer Rauchstoppintervention auf die Mortalität zu untersuchen. Der Integration einer Rauchstoppintervention in das Lungenkrebscreening wird eine hohe Bedeutung zugesprochen, siehe A4.3.1. Im gleichen Abschnitt findet sich auch eine tabellarische Darstellung von Parametern, die bei der Ausgestaltung eines Lungenkrebscreenings beachtet werden können.

Implementierungsstudie für den deutschen Versorgungskontext

Die laufende HANSE Studie [19,20] dient der Beantwortung offener Fragen zur Implementierung eines Lungenkrebsfrüherkennungsprogramms in Deutschland.

In der Studie wird als randomisierte Intervention untersucht, ob die Mitteilung individueller Risikoscores (koronarer Kalzium-Score, Emphysem-Score) an die Screeningteilnehmenden und ihre behandelnden Hausärztinnen und Hausärzte eine präventive Maßnahme darstellt zur Senkung der kardiovaskulären Mortalität durch Veränderung der Lebensgewohnheiten (wie Rauchstopp) oder kardiovaskuläre Vorsorge. Darüber hinaus könnte die Studie Aufschluss darüber geben, ob die Definition der Hochrisikogruppe eher über starre Kriterien erfolgen sollte oder eher ein modellbasierter Ansatz in Betracht gezogen werden sollte. Die allein auf

Alter und Rauchhistorie basierenden Kriterien der NELSON-Studie werden mit einem modellbasierten Ansatz (PLCO_{M2012}-Score) verglichen. Dieser Ansatz berücksichtigt auch Body-Mass-Index, Bildungsstand, ethnische Zugehörigkeit, Krebserkrankungen in der Familie und bereits vorhandene COPD und Emphysem, um ein individuelles Krebsrisiko auf der Grundlage eines Algorithmus zu berechnen, der zuvor in großen Screeningkohorten validiert wurde. Weitere untersuchte Aspekte des Screenings sind z. B. das Verfahren der Befundabklärung und der Einsatz von Biomarkern. In der HANSE Studie wird zudem prospektiv beobachtend der Einsatz einer computergestützten Auswertung mittels künstlicher Intelligenz als Zweitleser erprobt. Erst ab intermediären Fällen kommt eine Zweitbefundung durch eine Radiologin oder einen Radiologen zum Einsatz.

6 Fazit

Fragestellung 1: Aktualisierung zum Projekt S19-02

Für die Aktualisierung zum Bericht S19-02 konnten 2 zusätzliche Dokumente mit verwertbaren Daten zu 2 bereits in den Bericht S19-02 eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien (LUSI und UKLS) identifiziert werden. Insgesamt lagen somit für die Nutzenbewertung des Lungenkrebscreenings mittels Low-Dose-CT im Vergleich zu keinem Screening Ergebnisse aus 9 Studien vor.

In den aktualisierten Auswertungen zeigte sich weiterhin kein Anhaltspunkt für einen Nutzen des Lungenkrebscreenings mittels Low-Dose-CT für das Gesamtüberleben im Vergleich zu keinem Screening.

Für die lungenkrebspezifische Mortalität liegt nach Aktualisierung der Auswertungen ein Beleg für einen Nutzen für das Low-Dose-CT-Screening vor. Im Vergleich zum Bericht S19-02 konnte die Aussagesicherheit für diesen Endpunkt auf Basis der neuen Datenlage heraufgestuft werden von einem Hinweis zu einem Beleg.

Die bisherige Annahme, dass das Screening auch einen positiven Effekt auf die Gesamtmortalität hat, wird weiterhin von den Ergebnissen gestützt. Die jeweiligen Schätzer und die dazugehörigen Konfidenzintervalle für den absoluten Effekt für die Gesamtmortalität und für die lungenkrebspezifische Mortalität liegen in einer ähnlichen Größenordnung. Es ergibt sich daher in der gemeinsamen Betrachtung der beiden Teilendpunkte für den Endpunkt Mortalität ein Hinweis auf einen Nutzen des Low-Dose-CT-Screenings. Somit wurde auch insgesamt für den Endpunkt Mortalität die Aussagesicherheit im Vergleich zum Bericht S19-02 heraufgestuft von einem Anhaltspunkt zu einem Hinweis.

Für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse und Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden wurden keine neuen Daten berichtet. Daher bleiben auf Basis der Auswertungen im Bericht S19-02 die Aussagen zur Beleglage für diese Endpunkte unverändert bestehen: Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Schaden des Lungenkrebscreenings mittels Low-Dose-CT. Für den Endpunkt Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden ergibt sich auf Basis der Ergebnisse zu Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden ein Beleg für einen Schaden des Lungenkrebscreenings mittels Low-Dose-CT.

Für den Endpunkt Überdiagnosen liegt nach der Aktualisierung der Daten, wie schon im Bericht S19-02, ein Beleg für einen Schaden des Lungenkrebscreenings mittels Low-Dose-CT vor.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen wie schon zum Bericht S19-02 weiterhin keine verwertbaren Daten vor.

Die durch die Aktualisierung identifizierten neuen Daten aus 2 Studien haben den Nutzen für das Lungenkrebscreening mittels Low-Dose-CT beim Endpunkt Mortalität weiter untermauert. Der Beleg für einen Schaden des Low-Dose-CT-Screenings hinsichtlich Überdiagnosen bleibt auch nach der Aktualisierung der Ergebnisse bestehen, dieser stellt den Hinweis auf einen Nutzen des Low-Dose-CT-Screenings bezüglich des Endpunkts Mortalität aber nicht infrage. Zusammenfassend wird ein Hinweis auf einen Nutzen des Low-Dose-CT-Screenings gegenüber keinem Screening festgestellt und somit, dass für (ehemalige) starke Raucherinnen und Raucher der Nutzen des Low-Dose-CT-Lungenkrebscreenings den Schaden überwiegt. Somit ergibt sich in der Gesamtaussage eine Änderung gegenüber der Bewertung des Berichts S19-02. Die Aussagesicherheit wurde von einem Anhaltspunkt auf einen Hinweis heraufgesetzt.

Fragestellung 2: Nutzenbewertung von Varianten eines Lungenkrebscreenings

Zur Nutzenbewertung von Varianten eines Lungenkrebs-Screenings lag nur 1 Studie vor. Diese vergleicht unterschiedlich lange Screeningintervalle miteinander (2-jährlich versus jährliches Low-Dose-CT-Screening). Daher war die Bewertung von Varianten eines Lungenkrebs-screenings mittels Low-Dose-CT begrenzt auf den Aspekt der Intensität des Screenings und hierbei eingegrenzt auf die Varianten jährliches und 2-jährliches Screening.

Für die Endpunkte Mortalität, Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden und Überdiagnosen ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder höheren Schaden für das 2-jährliche Low-Dose-CT-Screening im Vergleich zum jährlichen Low-Dose-CT-Screening. Zu den Endpunkten unerwünschte Ereignisse, Ergebnisse zu Konsequenzen aus falsch-negativen Screeningbefunden und gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine Daten vor. In der endpunktübergreifenden Gesamtabwägung wurde damit kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder höheren Schaden des 2-jährlichen Low-Dose-CT-Screenings im Vergleich zum jährlichen Low-Dose-CT-Screening abgeleitet.

Details des Berichts

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 23.11.2023 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Rapid Reports zur Bewertung des Lungenkrebscreenings mittels Niedrigdosis-Computertomografie als Aktualisierung zum IQWiG-Bericht S19-02 [1] beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

Auf Basis einer internen Projektskizze wurde ein Rapid Report erstellt. Dieser Bericht wurde an den G-BA übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Rapid Report im Vergleich zum Bericht S19-02

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Rapid Report:

- Spezifizierung zur Berechnung des Konfidenzintervalls zum Anteil an Überdiagnosen: In den Tabellen 27 und 28 des Abschlussberichts S19-02 [1] wurde für die Berechnung der Konfidenzintervalle für die Überdiagnosen bezogen auf das Screeningintervall $(S_2-C_2)/S_1$ eine Formel verwendet, die zu unnatürlich breiten Intervallen führt. Da diese wenig aussagekräftig sind, wurde für den vorliegenden Rapid Report ein anderes Verfahren zur Bestimmung der Konfidenzgrenzen verwendet. Um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse im Rapid Report und Abschlussbericht S19-02 zu gewährleisten, werden deshalb die Tabellen aus S19-02 mit dem neuen Konfidenzgrenzen hier präsentiert (Tabelle 23 für das Gesamtkollektiv und Tabelle 24 getrennt nach Geschlecht). An den allgemeinen Aussagen zu Überdiagnosen im Abschlussbericht S19-02 ändert sich dadurch nichts. Die aktualisierten bzw. neuen Ergebnisse der Studien LUSI und UKLS zu Überdiagnosen sind in den oben genannten Tabellen ergänzt.

Änderungen im Vergleich zur Version 1.0

Es ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Rapid Report 1.1:

- Aktualisierung des Kapitels 1 Hintergrund
- Korrektur eines Konfidenzintervalls (siehe 4.2.4.1.3)
- Ergänzung der Tabelle 14 Charakterisierung des Teilnehmerflusses in der Studie UKLS (Fragestellung 1)

- Übernahme der verwendeten Terminologie aus S19-02 für die Benennung der patientenrelevanten Endpunkte
- Anpassung der Aussage zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse im Fazit für Fragestellung 2 (keine verwertbaren Daten)

A2 Methodik gemäß Projektskizze

Die folgenden Abschnitte geben den Wortlaut der Berichtsmethodik aus der Projektskizze 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 7.0 [21] erstellt.

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

A2.1.1 Fragestellung 1: Aktualisierung zum Projekt S19-02

Für die Untersuchung des Lungenkrebscreenings mittels Low-Dose-CT entsprechen die Kriterien für den Einschluss von Studien denen der Bewertung S19-02.

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien zusammengefasst, die Studien erfüllen müssen, um in die Nutzenbewertung eingeschlossen zu werden. Weitere Erläuterungen dazu finden sich im Abschlussbericht S19-02 (siehe dort Abschnitt A2.1 [1]).

Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss zur Untersuchung des Lungenkrebscreenings (Fragestellung 1)

| Einschlusskriterien | |
|--|---|
| E1 | aktive oder ehemalige Raucherinnen und Raucher ohne Verdacht auf Lungenkrebs |
| E2 | Prüfintervention: Screening auf Lungenkrebs mittels Low-Dose-CT |
| E3 | Vergleichsintervention: kein (bzw. kein systematisches) Screening auf Lungenkrebs oder ein Screening auf Lungenkrebs mittels Röntgenthorax (siehe auch Abschnitt A2.3.4) |
| E4 | <p>patientenrelevante Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität (Gesamtmortalität, lungenkrebspezifische Mortalität), ▪ Morbidität (zum Beispiel krebsbedingte Symptomatik), ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität, ▪ unerwünschte Ereignisse (UEs), ▪ Schäden, die sich aus der Screeningmaßnahme oder aus nachfolgenden diagnostischen Untersuchungen (zum Beispiel invasive Prozeduren wie Biopsien) ergeben, einschließlich der Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden (falsch-positiv und falsch-negativ) und Überdiagnosen. |
| E5 | Studientyp: RCT |
| E6 | Publikationssprache: Deutsch oder Englisch |
| E7 | Vollpublikation verfügbar ^a |
| <p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [22] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [23], 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; CT: Computertomografie; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; RCT: Randomized controlled Trial</p> | |

A2.1.2 Fragestellung 2: Nutzenbewertung von Varianten eines Lungenkrebscreenings

A2.1.2.1 Population

Es werden Studien mit Personen ohne Verdacht auf Lungenkrebs berücksichtigt. Darüber hinaus kommen hier auch Personen mit einem abklärungsbedürftigen Befund infrage, d. h. nach vorangegangener Bildgebung im Rahmen eines Screenings bei auffälligen oder indifferenten Befunden.

A2.1.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Das Screening oder die Abklärungsdiagnostik in Bezug auf Lungenkrebs mittels Low-Dose-CT ist sowohl Prüfintervention als auch Vergleichsintervention, wobei sich das Screening oder die Abklärungsdiagnostik in den Studienarmen in der Durchführung hinsichtlich mindestens eines Aspektes unterscheiden muss. Hierunter sind mindestens die folgenden Aspekte zu betrachten: Untersuchungsintervalle, technisch-apparative Gerätestandards, Durchführung der Bildbefundung, Abklärungsalgorithmen bei auffälligen oder indifferenten Befunden.

A2.1.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität (Gesamtmortalität, lungenkrebspezifische Mortalität),
- Morbidität (zum Beispiel krebsbedingte Symptomatik),
- gesundheitsbezogene Lebensqualität,
- unerwünschte Ereignisse (UEs),
- Schäden, die sich aus der Screeningmaßnahme oder aus nachfolgenden diagnostischen Untersuchungen (zum Beispiel invasive Prozeduren wie Biopsien) ergeben, einschließlich der Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden (falsch-positiv und falsch-negativ) und Überdiagnosen.

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

A2.1.2.4 Studientypen

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

Für alle in Abschnitt A2.1.2.2 genannten Interventionen und alle in A2.1.2.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

Für die Untersuchung der Varianten eines Lungenkrebscreenings werden daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

A2.1.2.5 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

A2.1.2.6 Studiengröße

Zur Identifizierung aussagekräftiger RCTs wird die Studiengröße festgelegt. Studien, die den gesamten Screeningprozess betrachten, werden ab einer Stichprobengröße von mindestens 1000 Personen pro Studienarm eingeschlossen. Studien, die sich ein vorselektiertes Teilkollektiv von Personen mit Verdacht auf Lungenkrebs anschauen (d. h. Personen mit einem abklärungsbedürftigen Befund im Rahmen eines Screenings), werden ab einer Stichprobengröße von mindestens 200 Personen pro Studienarm eingeschlossen. Studien, die bis auf das Einschlusskriterium Studiengröße (V8, siehe Tabelle 6) alle Einschlusskriterien erfüllen, werden nach den untersuchten Aspekten gesondert gelistet.

A2.1.2.7 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 6: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss zur Untersuchung der Varianten eines Lungenkrebscreenings (Fragestellung 2)

| Einschlusskriterien | |
|---|--|
| V1 | Personen ohne Verdacht auf Lungenkrebs und Personen mit einem abklärungsbedürftigen Befund, d. h. nach vorangegangener Bildgebung im Rahmen eines Screenings (auch Abschnitt A2.1.2.1) |
| V2 | Prüfintervention: Screening oder Abklärungsdiagnostik in Bezug auf Lungenkrebs mittels Low-Dose-CT (siehe auch Abschnitt A2.1.2.2) |
| V3 | Vergleichsintervention: Screening oder Abklärungsdiagnostik in Bezug auf Lungenkrebs mittels Low-Dose-CT in einer anderen Variante als die Prüfintervention (siehe auch Abschnitt A2.1.2.3) |
| V4 | patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.2.3 formuliert |
| V5 | Studientyp: RCT |
| V6 | Publikationssprache: Deutsch oder Englisch |
| V7 | Vollpublikation verfügbar ^a |
| V8 | Studiengröße: mindestens 1000 Personen pro Studienarm bei Betrachtung des gesamten Screeningprozesses, mindestens 200 Personen pro Studienarm bei Betrachtung eines vorselektierten Teilkollektivs |
| <p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [22] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [23] 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; CT: Computertomografie; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; RCT: Randomized controlled Trial</p> | |

A2.1.2.8 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 Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten 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 Patientinnen und Patienten vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

A2.2 Informationsbeschaffung

A2.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Parallel zur Erstellung der Projektskizze erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten in MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), der International Health Technology Assessment (HTA) Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Die Suche fand am 23.11.2023 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1. Die Selektion erfolgte durch 1 Person und wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst. Die Referenzlisten der identifizierten systematischen Übersichten werden hinsichtlich relevanter Primärstudien gesichtet (siehe Abschnitt A2.2.2).

A2.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

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

Die Informationsbeschaffung knüpft an die vorangegangene Nutzenbewertung S19-02 an [1]. Mit dem Abschlussbericht zu S19-02 [1] liegt eine hochwertige aktuelle systematische Übersicht vor, deren Informationsbeschaffung als Grundlage für die Informationsbeschaffung von Studien verwendet werden kann. Dieser Teil der Informationsbeschaffung wird ergänzt um eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten für den im Abschlussbericht S19-02 nicht abgedeckten Zeitraum.

Die der Recherche von S19-02 zugrunde liegende Basis-SÜ (Snowsill 2018 et al. [24]) deckt die Fragestellung 2 nicht vollständig ab, daher ist der Suchzeitraum nach Primärstudien in bibliografischen Datenbanken für die Fragestellung 2 eingeschränkt auf die Aktualisierungsrecherche des Abschlussberichts S19-02 (ab 2017) [1]. Die zeitliche Einschränkung scheint hierfür angemessen. Bevor eine Festlegung der Kernelemente für ein nationales Früherkennungsprogramm erfolgen kann, muss sichergestellt werden, dass der Nutzen des Low-Dose-CT-Screenings den Schaden überwiegt. Dies wurde im Bericht S19-02 gezeigt [1]. Die größte RCT, die den Einsatz eines Low-Dose-CTs im Rahmen eines Lungenkrebscreenings untersuchte, war die NLST-Studie, deren Hauptergebnisse 2011 veröffentlicht wurden [25]. Die Ergebnisse der größten europäischen Studie (NELSON) wurden erst im Jahr 2020 berichtet. Diese zeigten eine statistisch signifikante Reduktion der Lungenkrebsmortalität für das Low-Dose-CT-Screening im Vergleich zu keinem Screening [26]. Es ist nicht zu erwarten, dass die sich anschließenden Fragen zur Implementierung und Ausgestaltung eines Screeningprogramms bereits in großem Umfang vor Beendigung der in S19-02 [1] eingeschlossenen Screeningstudien untersucht wurden. So war z. B. zum Abschlussbericht S19-02 bekannt, dass im Jahr 2020 die groß angelegte europäische Studie 4-IN-THE-LUNG-RUN initiiert wurde. Die Studie untersucht Fragen zur Umsetzung des Screenings und plant, hierfür 24 000 Personen zu rekrutieren. Das geplante Studienende ist Dezember 2024 [27]. Darüber hinaus sind für die Fragen rund um die technische Ausgestaltung des Screenings aktuelle Studien von Relevanz, in denen die neueren technischen Entwicklungen eingesetzt wurden. Für die Fragestellung von Varianten eines Lungenkrebscreenings ist es daher gerechtfertigt, dass der Suchzeitraum zeitlich eingeschränkt und die Studiengröße festgelegt wird, sodass hier nur aussagekräftige RCTs eingeschlossen werden.

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

Die berücksichtigten primären Informationsquellen sind identisch mit den genannten Informationsquellen im Abschlussbericht S19-02 (siehe Abschnitt A2.2.2 [1]).

- 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

- Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Autorenanfragen
- durch den G-BA übermittelte Dokumente
- Nachselektion: Da die Fragestellung 2 (Untersuchung von Varianten eines Lungenkrebscreenings) über die Fragestellung des Abschlussberichts S19-02 hinausgeht, wird die Fragestellung 2 nicht vollständig durch die Einschlusskriterien des Abschlussberichts S19-02 abgebildet. Aus diesem Grund sollen zusätzlich die Referenzen gesichtet werden, die für den Bericht S19-02 mit dem Ausschlussgrund E1 Population und E3 Vergleichsintervention ausgeschlossen wurden (siehe Tabelle 5).

A2.2.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene

Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Die Suchen wurden auf das Publikationsdatum ab Januar 2019 eingeschränkt.

Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Die Suchen werden auf das Publikationsdatum ab Juni 2020 eingeschränkt.

Mit den Suchstrategien werden folgende Publikationstypen ausgeschlossen: Conference Abstract und Conference Review (Embase). Außerdem enthalten die Suchstrategien Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen sowie auf Humanstudien

(MEDLINE, Embase). In der Embase-Suche werden MEDLINE-Datensätze und in der Suche im Cochrane Central Register of Controlled Trials Einträge aus Studienregistern ausgeschlossen.

A2.2.4 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung

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

Duplikate werden mithilfe des Literaturverwaltungsprogrammes EndNote entfernt. Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 5 bzw. Tabelle 6) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

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

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

Die Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen werden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

A2.3 Informationsbewertung und -synthese

A2.3.1 Darstellung der Einzelstudien

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

Der Anteil der Überdiagnosen unter den während der Screeningphase mit Lungenkrebs diagnostizierten Personen wird folgendermaßen berechnet: Von der Anzahl der Diagnosen der Interventionsgruppe (aus dem gesamten Zeitraum von Screening- und Nachbeobachtungsphase) wird die Anzahl der Diagnosen der Kontrollgruppe (aus demselben genannten Zeitraum) subtrahiert. Für die Nachbeobachtungsphase wird der längste Beobachtungszeitraum zugrunde gelegt. Die Differenz wird durch die Anzahl der Diagnosen in der Interventionsgruppe während des Screeningzeitraums dividiert. Das Ergebnis ist der Anteil

der Überdiagnosen (Überdiagnoserisiko) unter den Diagnosen des Screenings. In Fällen, in denen die Behandlungsgruppen nicht gleich groß sind, wird bei der Berechnung die Zahl der Diagnosen in der Kontrollgruppe entsprechend gewichtet.

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

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in den Abschnitten A2.3.3 bis A2.3.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

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

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

Bei Vorliegen neuer Dokumente zu bereits extrahierten Studien im Bericht S19-02 wird geprüft, ob aus den neuen Publikationen aktuellere Ergebnisse herangezogen werden können.

A2.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

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

A: Kriterien für die endpunktübergreifende Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

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

B: Kriterien für die endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

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

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

A2.3.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots dargestellt. Die Heterogenität zwischen den Studien wird mithilfe des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [28] untersucht. Es wird außerdem untersucht, welche Faktoren eine vorhandene Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.3.5). Falls vorhandene Heterogenität durch solche Faktoren zumindest zum Teil erklärt werden kann, so wird der Studienpool nach diesen Faktoren aufgespaltet und die weiteren Berechnungen erfolgen in den getrennten Studienpools.

Wenn das Vorhandensein von Heterogenität nicht ausreichend sicher ausgeschlossen werden kann, wird für die Gesamteffektschätzung ein Modell mit zufälligen Effekten verwendet. Dabei erfolgt die Metaanalyse mithilfe des Knapp-Hartung-Verfahrens. Ist das Konfidenzintervall nach Knapp-Hartung schmäler als das Konfidenzintervall nach DerSimonian-Laird, wird die Knapp-Hartung-Schätzung mit Ad-hoc-Varianzkorrektur weiter betrachtet. Ansonsten wird die Schätzung ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur betrachtet. Die Schätzung des Heterogenitätsparameters erfolgt nach Paule-Mandel [29]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt mit Konfidenzintervall im Forest Plot dargestellt, wenn die Schätzung informativ ist, also z. B. das

Konfidenzintervall des gepoolten Effekts vollständig in der Vereinigung der Konfidenzintervalle der Einzelstudien enthalten ist. Zusätzlich wird ggf. zur Darstellung der Heterogenität das Prädiktionsintervall angegeben.

In Situationen, in denen die Schätzung von Knapp-Hartung nicht informativ ist, oder bei statistisch nachgewiesener Heterogenität ist eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll. In diesen Fällen erfolgt eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse. Bei 4 oder mehr Studien wird hierzu das Prädiktionsintervall im Forest Plot mit dargestellt.

Da die Heterogenität im Fall sehr weniger (2 bis 4) Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, wird im Fall von 2 Studien aus pragmatischen Gründen ein Modell mit festem Effekt verwendet, sofern keine deutlichen Gründe dagegensprechen. Im Fall von mehr als 2 Studien muss die Anwendung eines Modells mit festem Effekt explizit begründet werden. Ist die Knapp-Hartung-Schätzung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) informativ, so wird das Knapp-Hartung-Konfidenzintervall zur Ableitung einer Nutzensaussage herangezogen, wenn das Ergebnis statistisch signifikant ist. Liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor, so wird zusätzlich geprüft, ob das DerSimonian-Laird-Verfahren ein statistisch signifikantes Ergebnis liefert. Ist dies der Fall, werden die Studienergebnisse qualitativ zusammengefasst. Ist das Ergebnis nach DerSimonian-Laird nicht statistisch signifikant, wird die Knapp-Hartung-Schätzung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) verwendet. Ist die Schätzung nach Knapp und Hartung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) nicht informativ, werden die Studienergebnisse qualitativ zusammengefasst.

Die Ergebnisse aus Metaanalysen werden unter Berücksichtigung der vorliegenden Daten aus S19-02 mittels ggf. neu identifizierter Daten für den Rapid Report S23-02 aktualisiert.

A2.3.4 Sensitivitätsanalysen

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die beispielsweise durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestuft Effekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.3.6).

Fragestellung 1: Aktualisierung zum Projekt S19-02

Zusätzlich zum oben beschriebenen Vorgehen werden für die Fragestellung 1 Studien betrachtet, in denen als Vergleichsintervention ein Screening mittels Röntgenthorax durchgeführt wurde. Die metaanalytische Zusammenfassung beider Vergleichsinterventionen

gemeinsam im Vergleich zum Low-Dose-CT-Screening wird im Sinne einer Sensitivitätsanalyse durchgeführt, um zu prüfen, ob diese Studien zusätzliche Informationen zur Fragestellung des Berichts liefern können. Die Durchführung von Sensitivitätsanalysen unter Berücksichtigung der Studien zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening vs. Röntgenthorax-Screening wird auf die Endpunkte Mortalität (Gesamtmortalität und lungenkrebspezifische Mortalität) und Überdiagnosen begrenzt. Für die Endpunkte UEs, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden wird die Durchführung einer Sensitivitätsanalyse für nicht sinnvoll erachtet. Es ist anzunehmen, dass Teilnehmerinnen und Teilnehmer die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Rahmen eines Röntgenthorax-Screenings anders bewerten als bei keinem Screening. Darüber hinaus wird angezweifelt, dass ein Röntgenthorax-Screening ein adäquater Vergleichskomparator ist, um den Effekt des Low-Dose-CT-Screenings (im Vergleich zu keinem Screening) hinsichtlich des Auftretens von UEs im Vergleich zu keinem Screening untersuchen zu können.

A2.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Geschlecht,
- Alter,
- Raucherstatus,
- Tabakkonsum (z. B. Packungsjahre),
- Ausgestaltung des Screenings (zum Beispiel Screeningintervall, Anzahl der Screeningrunden) (nur bei Fragestellung 1).

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

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen und Patienten eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.3.6).

A2.3.6 Aussagen zur Beleglage

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

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 7 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 7: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

| | | Anzahl Studien | | | | |
|---|--------|---|--|--|----------------------------------|---|
| | | 1 (mit statistisch signifikantem Effekt) | ≥ 2 | | | |
| | | | gemeinsame Effektschätzung sinnvoll | gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll | | |
| | | | | Metaanalyse statistisch signifikant | konkludente Effekte ^a | |
| | | | deutlich | mäßig | nein | |
| Qualitative Ergebnis- sicherheit | hoch | Hinweis | Beleg | Beleg | Hinweis | – |
| | mäßig | Anhaltspunkt | Hinweis | Hinweis | Anhaltspunkt | – |
| | gering | – | Anhaltspunkt | Anhaltspunkt | – | – |
| a. Unter konkludenten Effekten wird eine Datensituation verstanden, in der es möglich ist, einen Effekt im Sinne der Fragestellung abzuleiten, obwohl eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll möglich ist (siehe Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden [21]). | | | | | | |

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

A3 Details der Ergebnisse

A3.1 Informationsbeschaffung

A3.1.1 Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertungen

Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertungen bildete die Nutzenbewertung S19-02.

Aus dem vorangegangenen IQWiG-Bericht waren 9 auch für diese Bewertung relevante Studien bereits bekannt (Tabelle 8).

Tabelle 8: Relevante Studien aus S19-02

| Studie | Verfügbare Dokumente | | | |
|---------|--|--|------------------------------|------------------------------|
| | Vollpublikation (in Fachzeitschriften) | Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern | Relevant für Fragestellung 1 | Relevant für Fragestellung 2 |
| DANTE | ja [30-34] | ja [35] / nein | ja | nein |
| DLCST | ja [36-51] | ja [52] / nein | ja | nein |
| ITALUNG | ja [53-63] | ja [64] / nein | ja | nein |
| LSS | ja [65-68] | ja [69] / nein | ja | nein |
| LUSI | ja [70-74] | ja [75] / nein | ja | nein |
| MILD | ja [76-83] | ja [84] / nein | ja | ja |
| NELSON | ja [26,85-123] | ja [124] / nein | ja | nein |
| NLST | ja [25,125-198] | ja [199] / ja [200] | ja | nein |
| UKLS | ja [5-14] | ja [201] / nein | ja | nein |

A3.1.2 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten

Es wurden 4 systematische Übersichten identifiziert (siehe Abschnitt A6.1).

A3.1.3 Umfassende Informationsbeschaffung

Es erfolgte eine ergänzende Suche nach Primärstudien in bibliografischen Datenbanken für den Zeitraum (ab 2020), der nicht durch den Abschlussbericht S19-02 abgedeckt war [1].

Für alle weiteren Informationsquellen wurde ohne zeitliche Beschränkung gesucht.

A3.1.3.1 Primäre Informationsquellen

A3.1.3.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1. Die letzte Suche fand am 10.01.2024 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.2.

Unter den ausgeschlossenen Dokumenten wurden 2 Publikationen identifiziert, die 2 Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse beschreiben (siehe Abschnitt A3.1.5).

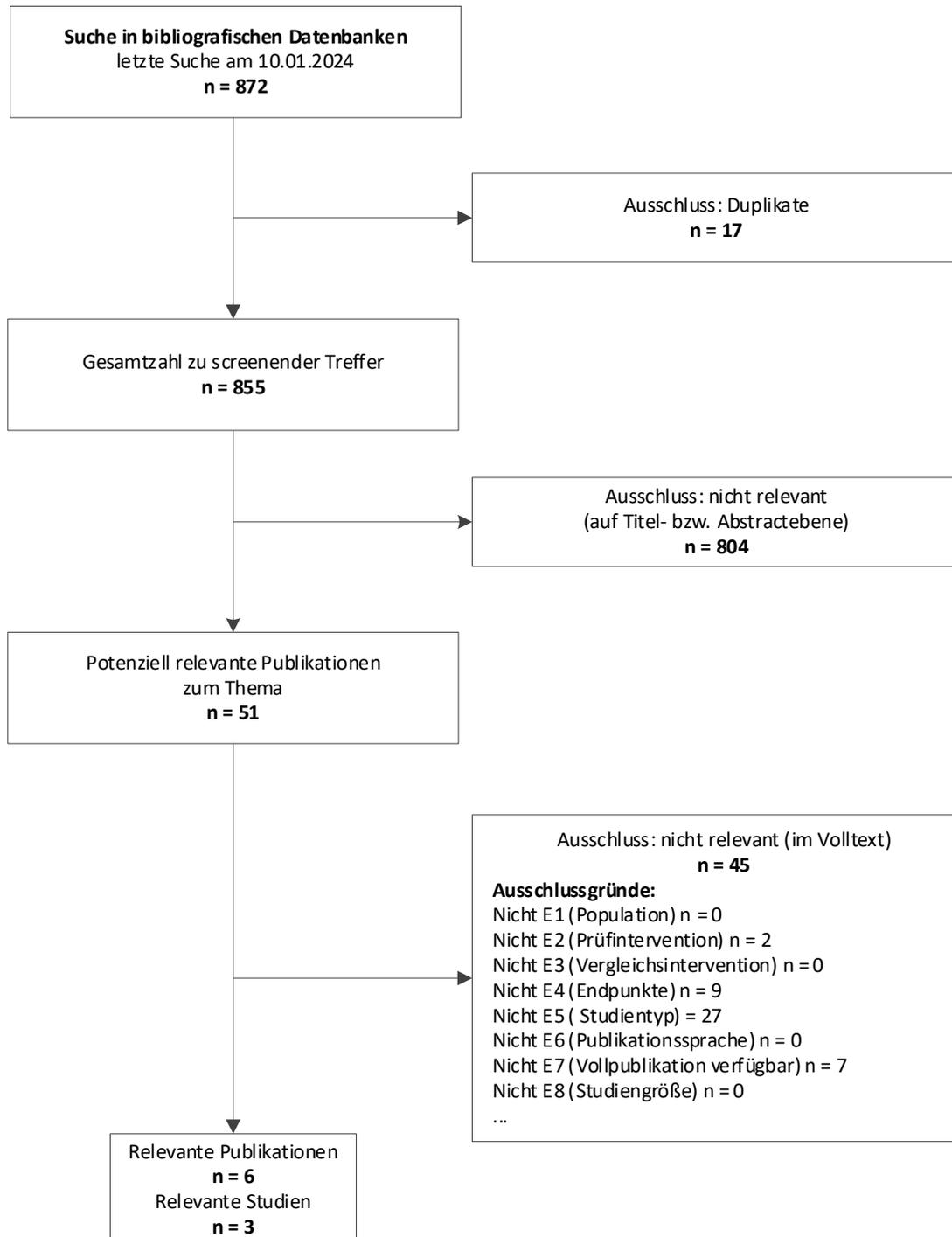


Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion

A3.1.3.1.2 Nachselektion der Informationsbeschaffung zu S19-02

Durch die Nachselektion von Referenzen, die für den Bericht S19-02 mit dem Ausschlussgrund E1 Population und E3 Vergleichsintervention ausgeschlossen wurden, wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert.

A3.1.3.1.3 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht schon für den Bericht S19-02 vorlagen.

In den Studienregistern wurden darüber hinaus Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt A3.1.5).

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A7.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 23.01.2024 statt.

A3.1.3.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

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

A3.1.3.2.1 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

Im Rahmen der Auftragsbearbeitung wurden Dokumente vom G-BA an das IQWiG weitergeleitet. Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Recherche überprüft.

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

A3.1.3.2.2 Anwendung weiterer Suchtechniken

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

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

A3.1.3.2.3 Autorenanfragen

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

A3.1.4 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte wurden insgesamt 9 relevante Studien identifiziert, die alle schon aus dem Bericht S19-02 bekannt waren (siehe auch Tabelle 9). In der Aktualisierungsrecherche wurden insgesamt 6 Publikationen zu den Studien LUSI [202], NLST [203-206] und UKLS [15] identifiziert. Die Daten aus den Publikationen zur NLST-Studie waren entweder nicht verwertbar oder konnten aufgrund des Vergleichs versus Röntgenthorax-Screening nicht herangezogen werden. Dies begründet sich daraus, dass nur für die Endpunkte Mortalität und Überdiagnosen ein Screening auf Lungenkrebs mittels Röntgenthorax als Vergleichsintervention im Sinne einer Sensitivitätsanalyse berücksichtigt wurde.

Tabelle 9: Studienpool der Nutzenbewertung

| Studie | Verfügbare Dokumente | |
|---|--|--|
| | Vollpublikation (in Fachzeitschriften) | Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern |
| Fragestellung 1 – Low-Dose-CT-Screening vs. kein Screening | | |
| DANTE | ja [30-34] | ja [35] / nein |
| DLCST | ja [36-51] | ja [52] / nein |
| ITALUNG | ja [53-63] | ja [64] / nein |
| LSS | ja [65-68] | ja [69] / nein |
| LUSI | ja [70-74,202] | ja [75] / nein |
| MILD | ja [76-83] | ja [84] / nein |
| NELSON | ja [26,85-123] | ja [124] / nein |
| NLST | ja [25,125-198,203-206] | ja [199] / ja [200] |
| UKLS | ja [5-15] | ja [201] / nein |
| Fragestellung 2 – Varianten eines Lungenkrebscreenings | | |
| MILD | ja [76-83] | ja [84] / nein |

A3.1.5 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 10 sind alle durch die Informationsbeschaffung (zum Abschlussbericht S19-02 und zum Rapid Report S23-02) identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 10: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

| Studie | Dokumentart, ggf. Studienregister-ID, Zitat | Studientyp | Geplante Fallzahl | Status (ggf. geplantes Studienende) |
|--|---|------------|-------------------|-------------------------------------|
| Fragestellung 1 – Low-Dose-CT-Screening vs. kein Screening | | | | |
| CHANCES | Studienregistereintrag, ChiCTR1900025257 [207] | RCT | 99 000 | geplant (12/2028) |
| Depiscan | Publikation [17] | RCT | 1000/Jahr | unklar |
| Garg 2002 | Publikation [16] | RCT | 400 | unklar |
| JECS | Studienregistereintrag, Jprn-umin000005909 [208] Publikation [209] | RCT | 27 000 | laufend (03/2034) |
| LUCAS | Studienregistereintrag, Isrctn58557945 [210] | RCT | 2000 ^a | abgeschlossen |
| NCT00006087 | Studienregistereintrag, NCT00006087 [211] | RCT | 1000 | unklar ^b |
| NCT02898441 | Studienregistereintrag, NCT02898441 [212] | RCT | 6000 | unklar ^b (12/2018) |
| Yorkshire Lung Screening Trial | Studienregistereintrag, Isrctn42704678 [213] Publikation [214] | RCT | 6892 | laufend ^c (07/2024) |
| Fragestellung 2 – Varianten eines Lungenkrebscreenings | | | | |
| 4-IN-THE-LUNG-RUN | Studienregistereintrag, [215] | RCT | 26 000 | laufend (12/2024) ^d |
| HANSE-Studie | Studienregistereintrag, NCT04913155 [20] Publikation [19] | RCT | 12 100 | laufend (01/2028) |
| The Watch the Spot Trial (WTS) | Studienregistereintrag, NCT02623712 [216] | RCT | 35 200 | laufend (01/2024) |
| <p>a. Information aus [18] b. Die Einordnung als „unklar“ ist dadurch begründet, dass entweder: (1) die Studie laut Studienregistereintrag als laufend gekennzeichnet ist, das geplante Studienende zum Zeitpunkt der Recherche jedoch bereits in der Vergangenheit lag; (2) die Studie laut Registereintrag ausgesetzt wurde und möglicherweise weitergeführt wird oder (3) der Status der Studie im Register als „unknown“ angegeben wurde. c. Es wurden bereits Zwischenergebnisse publiziert, die jedoch für die vorliegende Fragestellung nicht verwertbar waren. d. Information aus [27] RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p> | | | | |

Zu Varianten eines Lungenkrebscreenings könnten innerhalb dieses Jahres weitere Ergebnisse aus 2 Studien vorliegen.

In der Studie Watch the Spot Trial (WTS) [216] werden 2 Protokolle verglichen zur weiteren Überwachung von Personen, bei denen im Low-Dose-CT ein kleiner Lungenknoten festgestellt wurde. Die 35 200 Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Studie werden auf eine intensivere oder eine weniger intensive CT-Überwachung randomisiert. Allerdings war es in der Studie keine Voraussetzung, dass der auffällige Befund im Rahmen eines Lungenkrebscreenings entdeckt wurde.

Die Studie 4-IN-THE-LUNG-RUN (INdividually tailored INvitations, screening INtervals, and INtegrated co-morbidity reducing strategies in lung cancer screening) [27,215] ist eine multizentrische Implementierungsstudie mit 24 000 Personen, in der untersucht wird, ob es sicher ist, risikobasierte, weniger intensive Screeningintervalle nach einem negativen CT-Basisbefund durchzuführen. Darüber hinaus werden Strategien zur Rekrutierung, Raucherentwöhnung und Reduzierung von Komorbiditäten, z. B. durch Einsatz eines Kalzium-Scores für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, sowie Biomarker untersucht.

Die HANSE-Studie [19,20] untersucht die Implementierung eines bevölkerungsbezogenen Low-Dose-CT-Screenings an 3 zertifizierten Lungenkrebszentren in Deutschland. Ergebnisse der Studie liegen voraussichtlich im Jahr 2028 vor. Innerhalb von 12 Monaten sollten 12 100 Personen eingeschlossen werden, darunter 5000 Hochrisikopersonen, die zum Low-Dose-CT-Screening eingeladen werden, und 7100 Personen mit geringem Risiko als Vergleichsgruppe. In die Studie ist für die Hochrisikogruppe eine randomisierte Untersuchung eingebettet. Zusätzlich (zu den Lung-Imaging-Reporting-and-Data-System [RADS]-Befunden) sollten den Teilnehmenden und ihren behandelnden Hausärztinnen und Hausärzten randomisiert individuelle Risikoscores mitgeteilt werden, um den präventiven Effekt der Informationen zu untersuchen: koronarer Kalzium-Score (A), Emphysem-Score (B), beide Scores (C) oder keine Mitteilung (D). Die Nachbeobachtungsdauer ist mit 10 Jahren angegeben. Einer der zentralen Endpunkte ist die Gesamtmortalität.

A3.2 Fragestellung 1: Aktualisierung zum Projekt S19-02

Von den 9 eingeschlossenen Studien wurden 8 (DANTE, DLCST, ITALUNG, LSS, LUSI, MILD, NELSON und NLST) bereits ausführlich in S19-02 [1] beschrieben. Daher wird im Weiteren nur die Charakterisierung der Studie UKLS dargestellt.

A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie UKLS (Fragestellung 1)

| Studie | Studien- design | Personenzahl (randomisiert) N | Intervention | Vergleich | Ort und Zeitraum der Rekrutierung | Dauer der Screeningphase / geplante Beobach- tungsdauer (seit Randomisierung) | Relevante Endpunkte ^a |
|--|-----------------------------|---|--|---|--|---|---|
| Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening | | | | | | | |
| UKLS | RCT, multi- zentrisch | 4055 ▪ 2028 Inter- ventionsgruppe ▪ 2027 Ver- gleichsgruppe | ▪ LD-CT-Screening ▪ bei Studienbeginn Lungenfunktionstest ▪ Ausgabe von Broschüren zur Raucherentwöhnung und Liste mit Anbietern zur Raucherentwöhnung | ▪ kein Screening ▪ bei Studienbeginn Lungenfunktionstest ▪ Ausgabe von Broschüren zur Raucherentwöhnung und Liste mit Anbietern zur Raucherentwöhnung | Vereinigtes Königreich, Oktober 2011 bis Februar 2013 | einmaliges Screening / 10 Jahre | primär: lungenkrebspezifische Mortalität sekundär: Gesamtmortalität, Lungenkrebsinzidenz |
| a. Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. | | | | | | | |
| CT: Computertomografie; LD: Low-dose; N: Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Patientinnen und Personen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie | | | | | | | |

Tabelle 12: Interventionsbeschreibung der Studie UKLS Teil 1 (Fragestellung 1)

| Studie | Einladungsverfahren / Rekrutierungsansatz | Follow-up |
|--|--|---|
| Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening | | |
| UKLS | Rekrutierung mittels postalischen Informationsbriefs und Fragebogens auf Grundlage der Patientendaten lokaler Gesundheitsdienste („Primary Care Trust“) im Umfeld der beiden Krankenhausstandorte. | Follow-up-Daten zur Inzidenz von Lungenkrebs und Mortalität wurden anhand von Krebs- und Sterbedaten über das nationale Register („NHS Digital“) ermittelt. Der Start des Follow-ups beginnt mit der Einwilligungserklärung in die Studie. Follow-up-Daten wurden zu Mortalitätsdaten bis zum Februar 2020 erhoben und für die Lungenkrebsinzidenz bis zum Dezember 2019. |
| CT: Computertomografie | | |

Tabelle 13: Interventionsbeschreibung der Studie UKLS Teil 2 (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Berichtete Screeningstrategie |
|--|--|
| Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening | |
| UKLS | <p>Intervention</p> <p>Informationen zur Durchführung der Untersuchung</p> <p>Screeningstrategie</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anzahl der Screeningrunden: 1 <p>CT-Gerät</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mehrschicht-CT-Geräte, zuerst 64-Schicht-Scanner, ab Januar 2012 128-Schicht-Scanner <p>CT-Parameter</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schichtdicke von 1 mm in 0,7-mm-Schritten ▪ CT-Dosisindex abhängig vom Körperbau je unter 4 mGy, effektive Dosis < 2 mSv (die Dosisspanne für die CT-Untersuchung zu Baseline lag zwischen 0,54 und 3,93 mGy, mit einer mittleren Dosis von 1,62 mGy). <p>Befundung / Auswertung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Begutachtung der CT-Bilder durch 2 Radiologen, einer aus dem Untersuchungszentrum und einer aus dem zentralen Standort (Royal Brompton Hospital). Konsultation eines 3. Radiologen bei fehlender Übereinstimmung. ▪ CT-Bilder wurden mit einer Volumetrie-Software für Lungenrundherde analysiert. |

Tabelle 13: Interventionsbeschreibung der Studie UKLS Teil 2 (mehrsseitige Tabelle)

| Studie | Berichtete Screeningstrategie |
|------------------------|---|
| UKLS | <p>Untersuchungsstrategie</p> <p>Negativer Befund</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kategorie 1: keine Lungenrundherde oder gutartige Lungenrundherde <ul style="list-style-type: none"> ▫ gutartiges Muster von Verkalkung, Vorhandensein von Fett, Lungenrundherde < 3 mm Durchmesser oder Volumen < 15 mm³ ▫ Intrapulmonale Lymphknoten, die folgende Kriterien erfüllen: Sie liegen innerhalb von 5 mm von der Pleura entfernt, haben einen Durchmesser von < 8 mm, sind glatt umrandet und ovoid und weisen mindestens ein Interlobulärseptum oder eine lineare Verdichtung auf, die von ihrer Oberfläche ausstrahlt. ▫ keine weiteren Maßnahmen <p>Positiver Befund</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kategorie 2: kleine, wahrscheinlich gutartige Lungenrundherde <ul style="list-style-type: none"> ▫ falls solide und intraparenchymatös, Volumen von 15 bis 49 mm³ oder maximaler Durchmesser von 3,1 bis 4,9 mm, wenn Lungenrundherde nicht mit der Volumetrie-Software segmentiert werden konnten ▫ falls solide und pleural oder juxtapleural maximaler Durchmesser von 3,1 bis 4,9 mm ▫ falls nicht solide oder teilsolide, maximaler Durchmesser der Milchglatrübung von 3,1 bis 4,9 mm ▫ falls teilsolide, Durchmesser von < 3 mm und / oder ein Volumen von < 15 mm³ des soliden Bestandteils ▪ Kategorie 3: größere, potenziell maligne Lungenrundherde <ul style="list-style-type: none"> ▫ falls solide und intraparenchymaler Knoten, Volumen von 50 bis 500 mm³ oder ein Durchmesser von 5 bis 9,9 mm, wenn Lungenrundherde nicht mit der Volumetrie-Software segmentiert werden konnten ▫ falls solide und pleural oder juxtapleural, Durchmesser von 5 bis 9,9 mm ▫ falls nicht solide oder teilsolide, Durchmesser der Milchglatrübung > 5 mm ▫ falls teilsolide, Volumen von 15 bis 500 mm³ oder maximaler Durchmesser von 5 bis 9,9 mm des soliden Bestandteils ▪ Kategorie 4: hohes Risiko für einen malignen Lungenrundherd <ul style="list-style-type: none"> ▫ falls solide und intraparenchymatös, Volumen von > 500 mm³ oder ≥ 10 mm, wenn Lungenrundherde nicht mit der Volumetrie-Software segmentiert werden konnten ▫ falls solide und pleural oder juxtapleural, Durchmesser von ≥ 10 mm ▫ falls teilsolide, Durchmesser von ≥ 10 mm oder ein Volumen von > 500 mm³ des soliden Bestandteils <p>Diagnosesicherung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A. <p>Vergleich</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ kein Screening <p>Diagnostische Folgeuntersuchungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kategorie 2: CT-Follow-up nach 12 Monaten ▪ Kategorie 3: CT-Follow-up nach 3 und 12 Monaten ▪ Kategorie 4: Übergabe an ein interdisziplinäres Team |
| CT: Computertomografie | |

Tabelle 14: Charakterisierung des Teilnehmerflusses in der Studie UKLS (Fragestellung 1)

| Studie Gruppe | N eingeschlossen | N (%) Screening- adhärenz | N (%) Konta- mination | N (%) Wiedereinbe- stellungsrate ^a der gescreenten Teilnehmerinnen und Teilnehmer | N (%) invasive Abklärungs- diagnostik der Teilnehmerinnen und Teilnehmer |
|--|---------------------|--|-----------------------------|---|---|
| Low-Dose-CT-Screening vs. kein Screening | | | | | |
| UKLS | Screeningrunde 1 | Screeningrunde 1 | k. A. | Screeningrunde 1 | k. A. |
| Intervention | 2028 | 1994 ^b (98,3 ^c) | | 114 (5,7 ^c) | |
| <p>a. Anzahl der Teilnehmerinnen und Teilnehmer, die aufgrund eines auffälligen Befundes noch einmal einbestellt wurden. Dazu gehören sowohl zusätzliche Low-Dose-CTs als auch weitere diagnostische Prozeduren.</p> <p>b. Anzahl der Teilnehmerinnen und Teilnehmer, die an der Untersuchung zu Baseline teilgenommen haben</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>CT: Computertomografie; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Personen</p> | | | | | |

Tabelle 15: Ein- / Ausschlusskriterien für Personen in der Studie UKLS (Fragestellung 1)

| Studie | Wesentliche Einschlusskriterien | Wesentliche Ausschlusskriterien |
|--|---|--|
| Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening | | |
| UKLS | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 50–75 ▪ Männer und Frauen ▪ 5-Jahres-Lungenkrebsrisiko $\geq 5\%$ basierend auf dem Liverpool Lung Project risk model version 2 (LLPv2) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ fehlende Einwilligungsfähigkeit ▪ Komorbidität, die gegen Screening oder Behandlung bei vorliegendem Lungenkrebs sprechen würde ▪ Thorax-CT innerhalb des letzten Jahres vor Einladung ▪ Unfähigkeit, flach zu liegen |
| CT: Computertomografie | | |

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie UKLS (Fragestellung 1)

| Studie Gruppe | N | Alter [Jahre] Median (IQR) | Geschlecht [w / m] (%) | aktive Raucher (%) | LLPv ₂ ^a (%) Median (IQR) |
|---|------|----------------------------------|------------------------------|-----------------------|---|
| Low-Dose-CT-Screening vs. kein Screening | | | | | |
| UKLS | | | | | |
| Intervention | 2028 | 68 (65–71) | 25 / 75 | 38 | 7,11 (5,58–10,08) |
| Vergleich | 2027 | 68 (65–71) | 26 / 74 | 39 | 7,35 (5,59–10,08) |
| <p>a. Risikoscore zur Ermittlung der Wahrscheinlichkeit, in den nächsten 5 Jahren an Lungenkrebs zu erkranken</p> <p>IQR: Interquartilsabstand; k. A.: keine Angabe; LLPv₂: Liverpool Lung Project Version 2; m: männlich; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Personen; w: weiblich; vs.: versus</p> | | | | | |

A3.2.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Die Einschätzung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials ist in der folgenden Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Fragestellung 1)

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial |
|--|---|---------------------------------|-----------------------|----------------------|---------------------------------------|--------------------------|---|
| | | | Teilnehmende Personen | Behandelnde Personen | | | |
| Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening | | | | | | | |
| LUSI | ja | ja | nein | nein | ja | ja | niedrig |
| UKLS | ja | ja | nein | nein | ja | ja | niedrig |

A3.2.3 Ergebnisse zur Mortalität

A3.2.3.1 Gesamtmortalität

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 18: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Gesamtmortalität (Fragestellung 1)

| Studie | Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial | Verblindung Endpunkterheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial |
|--------|---|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|---|
| | | | | | | |
| LUSI | niedrig | unklar | ja | nein ^a | nein ^b | hoch |
| UKLS | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

a. Die Stratifizierungsfaktoren stimmen nicht mit den verwendeten Adjustierungsfaktoren überein.
b. diskrepante Angaben zwischen den Publikationen
ITT: Intention to treat

Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität der Studien, zu denen in der aktuellen Informationsbeschaffung für S23-02 Dokumente mit neuen verwertbaren Daten identifiziert

wurden, sind in Tabelle 19 dargestellt. Die metaanalytische Zusammenfassung der aktualisierten Ergebnisse aller Studien aus dem Studienpool mit dem Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening ist in Abbildung 2 dargestellt. Sensitivitätsanalysen unter Hinzunahme der Studien mit dem Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus Röntgenthorax-Screening wurden nicht dargestellt, da das Röntgenthorax-Screening nicht die geplante Vergleichsintervention im engeren Sinne darstellt. Die Ergebnisse widersprechen den Ergebnissen zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening nicht.

Tabelle 19: Ergebnisse – Gesamtmortalität (Fragestellung 1)

| Studie | Beobachtungszeit seit Randomisierung | Intervention | | | | | Vergleich | | | | | Intervention vs. Vergleich | | |
|---|--------------------------------------|--------------|-----------------------|-------------------|---------------|-----------------------------------|-----------|-----------------------|-------------------|---------------|-----------------------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------|
| | | N | Personen mit Ereignis | | Personenjahre | Ereignisse pro 1000 Personenjahre | N | Personen mit Ereignis | | Personenjahre | Ereignisse pro 1000 Personenjahre | IDR | [95 %-KI] | p-Wert |
| | | | n | % | | | | n | % | | | | | |
| Low-Dose-CT-Screening vs. kein Screening | | | | | | | | | | | | | | |
| LUSI | 10,0 Jahre (Median) | 2029 | 183 | 9,0 | k. A. | k. A. | 2023 | 174 | 8,6 | k. A. | k. A. | 1,05 ^a | [0,86; 1,28] ^a | 0,683 ^a |
| UKLS | 7,3 Jahre (Median) | 1987 | 246 | 12,4 ^b | 14 071 | 17,5 ^b | 1981 | 266 | 13,4 ^b | 13 922 | 19,1 ^b | 0,91 | [0,77; 1,09] | 0,315 |
| a. eigene Berechnung von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [217]) | | | | | | | | | | | | | | |
| b. eigene Berechnung | | | | | | | | | | | | | | |
| HR: Hazard Ratio; IDR: Inzidenzdichtequotient; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Personen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Personen | | | | | | | | | | | | | | |

Low-Dose-CT-Screening vs. kein Screening
Gesamtmortalität

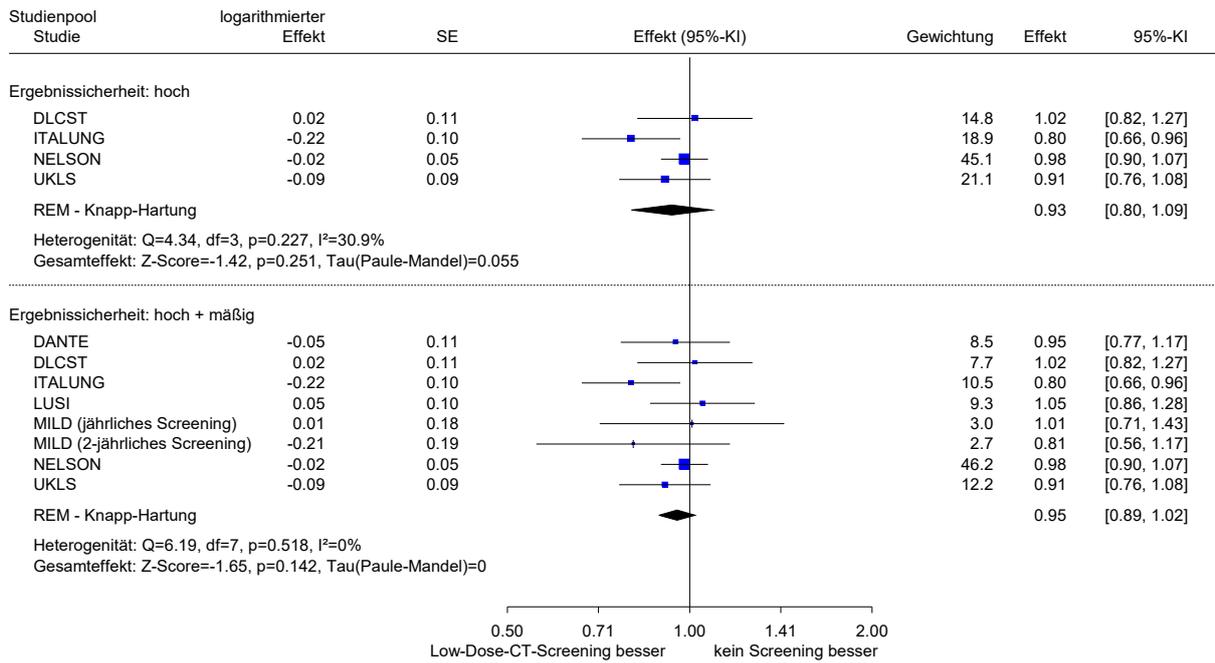


Abbildung 2: Gesamtmortalität: Metaanalyse zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening (Fragestellung 1)

A3.2.3.2 Lungenkrebspezifische Mortalität

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur lungenkrebspezifischen Mortalität

Tabelle 20: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: lungenkrebspezifische Mortalität (Fragestellung 1)

| Studie | Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial | Verblindung Endpunkterheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial |
|--|---|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|---|
| Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening | | | | | | |
| LUSI | niedrig | ja | ja | nein ^a | ja | hoch |
| UKLS | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |

a. Die Stratifizierungsfaktoren stimmen nicht mit den verwendeten Adjustierungsfaktoren überein.
ITT: Intention to treat

Ergebnisse zur lungenkrebspezifischen Mortalität

Die Ergebnisse zur lungenkrebspezifischen Mortalität der Studien, zu denen in der aktuellen Informationsbeschaffung für S23-02 Dokumente mit neuen verwertbaren Daten identifiziert wurden, sind in Tabelle 21 dargestellt. Die metaanalytische Zusammenfassung der aktualisierten Ergebnisse aller Studien aus dem Studienpool mit dem Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening sind in Abbildung 3 dargestellt. Sensitivitätsanalysen unter Hinzunahme der Studien mit dem Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus Röntgenthorax-Screening wurde nicht dargestellt, da das Röntgenthorax-Screening nicht die geplante Vergleichsintervention im engeren Sinne darstellt. Die Ergebnisse widersprechen den Ergebnissen zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening nicht.

Tabelle 21: Ergebnisse – lungenkrebspezifische Mortalität (Fragestellung 1)

| Studie | Beobachtungszeit seit Randomisierung | Intervention | | | | | Vergleich | | | | | Intervention vs. Vergleich | | |
|--|--------------------------------------|--------------|-----------------------|------------------|---------------|-----------------------------------|-----------|-----------------------|------------------|---------------|-----------------------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------|
| | | N | Personen mit Ereignis | | Personenjahre | Ereignisse pro 1000 Personenjahre | N | Personen mit Ereignis | | Personenjahre | Ereignisse pro 1000 Personenjahre | IDR | [95 %-KI] | p-Wert |
| | | | n | % | | | | n | % | | | | | |
| Low-Dose-CT-Screening vs. kein Screening | | | | | | | | | | | | | | |
| LUSI | 10,0 Jahre (Median) | 2029 | 33 | 1,6 | k. A. | k. A. | 2023 | 44 | 2,2 | k. A. | k. A. | 0,75 ^a | [0,48; 1,17] ^a | 0,248 ^a |
| UKLS | 7,3 Jahre (Median) | 1987 | 30 | 1,5 ^b | 14 071 | 2,1 ^b | 1981 | 46 | 2,3 ^b | 13 922 | 3,3 ^b | 0,65 | [0,41; 1,02] | 0,062 |
| a. eigene Berechnung von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [217]) b. eigene Berechnung HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; IDR: Inzidenzdichtequotient; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Personen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Personen | | | | | | | | | | | | | | |

Low-Dose-CT-Screening vs. kein Screening
Lungenkrebspezifische Mortalität

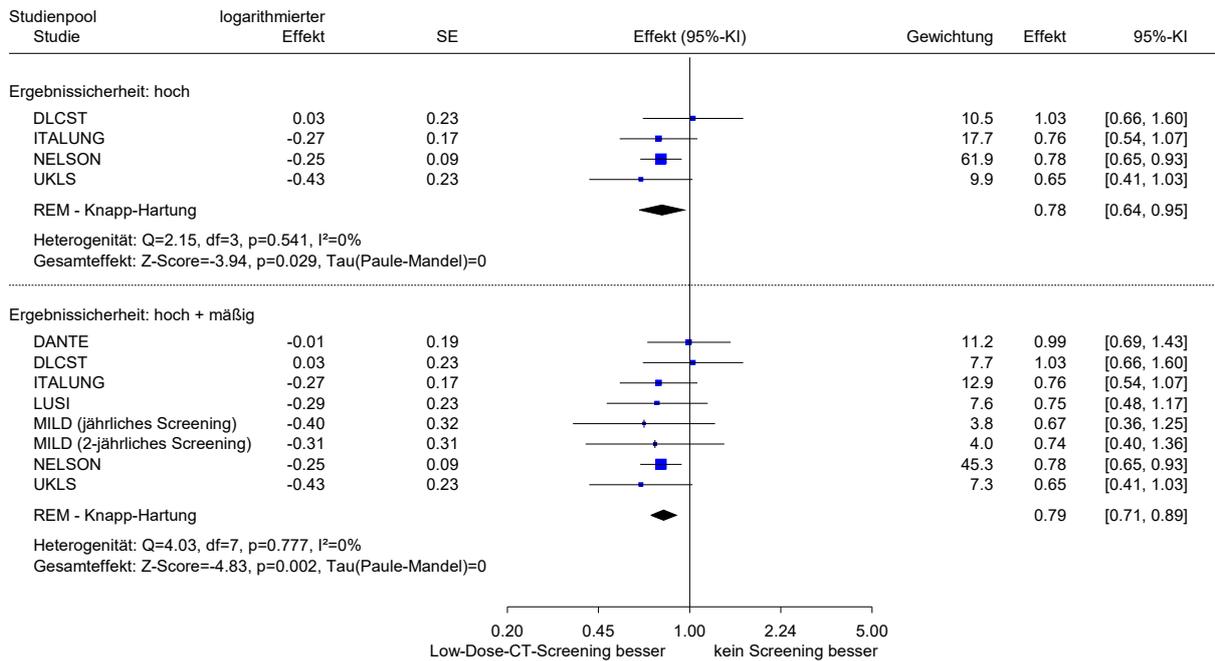


Abbildung 3: Lungenkrebspezifische Mortalität: Metaanalyse zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening (Fragestellung 1)

A3.2.4 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

In keinem der neu identifizierten Dokumente zur LUSI-Studie und UKLS-Studie wurden Daten zu unerwünschten Ereignissen berichtet. Die bisherigen Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen und das dazugehörige Verzerrungspotenzial sind in Tabelle 22 und Tabelle 23 im Bericht S19-02 zu finden [1].

A3.2.5 Ergebnisse zu Schäden, die sich direkt und indirekt aus dem Screening ergeben, einschließlich der Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen

A3.2.5.1 Konsequenzen aus falsch-negativen Screeningbefunden

Daten zu Konsequenzen aus falsch-negativen Screeningbefunden wurden in den Studien nicht berichtet.

A3.2.5.2 Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden

In keinem der neu identifizierten Dokumente zur LUSI-Studie und UKLS-Studie wurden Daten zu Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden berichtet. Die bisherigen Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen und das dazugehörige Verzerrungspotenzial sind in Tabelle 24 und Tabelle 25 im Bericht S19-02 zu finden [1].

A3.2.5.3 Überdiagnosen

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Überdiagnoserisikos

Tabelle 22: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Überdiagnosen (Fragestellung 1)

| Studie | Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial | Verblindung Endpunkterheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial |
|--|--|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|---|
| Low-Dose-CT-Screening versus kein Screening | | | | | | |
| LUSI | niedrig | nein | ja | ja | nein ^a | hoch |
| UKLS | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| a. diskrepante Angaben zwischen den Publikationen ITT: Intention to treat | | | | | | |

Ergebnisse zu Überdiagnosen

Wie in den Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf ausgeführt (siehe Abschnitt A1.2), werden aufgrund der geänderten Formel zur Berechnung der Konfidenzintervalle für die Überdiagnosen bezogen auf die Lungenkrebsdiagnosen in der Screeningphase ($([S_2 - C_2]/S_1)$) die Tabellen 27 und 28 des Abschlussberichts S19-02 [1] hier nochmals präsentiert (Tabelle 23 für das Gesamtkollektiv und Tabelle 24 getrennt nach Geschlecht). Die aktualisierten bzw. neuen Ergebnisse der Studien LUSI und UKLS zu Überdiagnosen wurden dort ergänzt. An den allgemeinen Aussagen zu Überdiagnosen im Abschlussbericht S19-02 ändert sich durch die neue Berechnungsformel nichts.

Tabelle 23: Ergebnisse – Überdiagnosen (Fragestellung1) (mehrsseitige Tabelle)

| Studie | Beobachtungszeit seit Randomisierung | Intervention | | | | Vergleich | | | | Überdiagnoserisiko | | |
|---|--------------------------------------|----------------|-----------------------|----------------|---------------------|-----------------------------------|----------------|-----------------------|--------|-----------------------------------|---|--|
| | | N _s | Personen mit Ereignis | | Personenjahre | Ereignisse pro 1000 Personenjahre | N _c | Personen mit Ereignis | | Ereignisse pro 1000 Personenjahre | Bezogen auf die zum Screening eingeladenen Personen (S ₂ / N _s – C ₂ / N _c) | Bezogen auf die Personen mit Lungenkrebsdiagnose während der Screeningphase (S ₂ – C ₂) / S ₁ |
| | | | S ₁ | S ₂ | | | | C ₂ | | | | |
| Low-Dose-CT-Screening vs. kein Screening | | | | | | | | | | | | |
| DANTE | 8,35 Jahre (Median) | 1264 | k. A. | 104 | k. A. | k. A. | 1186 | 72 | k. A. | k. A. | 2,2 [0,1; 4,2] | k. A. |
| DLCST | mindestens 9 Jahre | 2052 | 68 | 96 | 19 439 | 4,9 ^a | 2052 | 53 | 19 547 | 2,7 ^a | 2,1 [1,0; 3,2] | 63,2 [28,8; 97,7] |
| ITALUNG | 11,3 Jahre (Median) | 1613 | 42 | 91 | 16 870 | 5,4 ^a | 1593 | 100 | 17 306 | 5,8 ^a | 0 ^c [0; 1,0] | 0 ^c [0; 38,5] |
| LUSI | 9,8 Jahre (Median) | 2029 | 63 | 90 | 18 764 | 4,8 ^a | 2023 | 74 | 18 888 | 3,9 ^a | 0,8 [0; 2,0] | 25,0 [0; 64,1] |
| MILD | | | | | | | | | | | | |
| jährliches Screening | 10 Jahre | 1190 | k. A. | 58 | 11 285 ^a | 5,1 ^a | | | | | 1,4 [0; 3,1] | k. A. |
| 2-jährliches Screening | | 1186 | k. A. | 40 | 11 429 ^a | 3,5 ^a | 1723 | 60 | 16 102 | 3,7 ^a | 0 ^c [0; 1,5] | k. A. |
| NELSON (nur Männer) | 10 Jahre | 6583 | 247 | 344 | k. A. | 5,6 | 6612 | 304 | k. A. | 4,9 | 0,6 [0; 1,4] | 16,7 [0; 36,4] |

Tabelle 23: Ergebnisse – Überdiagnosen (Fragestellung1) (mehrsseitige Tabelle)

| Studie | Beobachtungszeit seit Randomisierung | Intervention | | | | | Vergleich | | | | Überdiagnoserisiko | |
|---|--------------------------------------|----------------|-----------------------|----------------|----------------|------------------------------------|----------------|-----------------------|----------------|------------------------------------|---|--|
| | | N _s | Personen mit Ereignis | | Personen-jahre | Ereignisse pro 1000 Personen-jahre | N _c | Personen mit Ereignis | Personen-jahre | Ereignisse pro 1000 Personen-jahre | Bezogen auf die zum Screening eingeladenen Personen (S ₂ / N _s – C ₂ / N _c) | Bezogen auf die Personen mit Lungenkrebsdiagnose während der Screeningphase (S ₂ – C ₂) / S ₁ |
| | | | S ₁ | S ₂ | | | | | | | | |
| UKLS | 7,2 Jahre (Median) | 1987 | 42 | 86 | 13 494 | 6,4 ^a | 1981 | 75 | 13 539 | 5,5 ^a | 0,5 [0; 1,8] | 25,7 [0; 83,7] |
| Low-Dose-CT-Screening vs. Röntgenthorax-Screening | | | | | | | | | | | | |
| LSS | 1 Jahr | 1660 | k. A. | 40 | k. A. | k. A. | 1658 | 20 | k. A. | k. A. | 1,2 [0,3; 2,1] | k. A. |
| NLST | 11,3 Jahre (Median) | 26 722 | 720 | 1701 | k. A. | 6,4 | 26 730 | 1681 | k. A. | 6,3 | 0,1 [0; 0,5] | 2,8 [0; 18,2] |
| <p>a. eigene Berechnung b. Negative Schätzer wurden auf 0 gesetzt. c. In der Interventionsgruppe wurden anteilig weniger Lungenkrebsfälle diagnostiziert als in der Kontrollgruppe. Damit sind keine Überdiagnosen nachweisbar. C₂: Anzahl der Teilnehmerinnen und Teilnehmer mit Lungenkrebsdiagnose in der Vergleichsgruppe zum Ende der Beobachtungszeit; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; N_c: Anzahl der Personen in der Kontrollgruppe; N_s: Anzahl der Personen in der Screeninggruppe; S₁: Anzahl der Teilnehmerinnen und Teilnehmer mit Lungenkrebsdiagnose in der Screeninggruppe nach der Screeningphase; S₂: Anzahl der Teilnehmerinnen und Teilnehmer mit Lungenkrebsdiagnose in der Screeninggruppe zum Ende der Beobachtungszeit</p> | | | | | | | | | | | | |

Tabelle 24: Ergebnisse – Überdiagnosen getrennt nach Geschlecht (Fragestellung 1)

| Studie | Beobachtungszeit seit Randomisierung | Intervention | | | | | Vergleich | | | | Überdiagnoserisiko | |
|---|--------------------------------------|----------------|-----------------------|----------------|------------------------------------|-------------------|-----------------------|----------------|------------------------------------|--|---|----------------|
| | | N _s | Personen mit Ereignis | Personen-jahre | Ereignisse pro 1000 Personen-jahre | N _c | Personen mit Ereignis | Personen-jahre | Ereignisse pro 1000 Personen-jahre | Bezogen auf die zum Screening eingeladenen Personen (S ₂ / N _s – C ₂ / N _c) | Bezogen auf die Personen mit Lungenkrebsdiagnose während der Screeningphase (S ₂ – C ₂) / S ₁ | |
| | | S ₁ | | S ₂ | | C ₂ | | | | % ^{a, b} [95 %-KI ^{a, b}] | % ^a [95 %-KI ^a] | |
| Low-Dose-CT-Screening vs. kein Screening | | | | | | | | | | | | |
| LUSI | | | | | | | | | | | | |
| Frauen | 9,8 Jahre (Median) | 714 | 20 | 27 | k. A. | k. A. | 716 | 24 | k. A. | k. A. | 0,4 [0; 2,4] | 15,3 [0; 84,0] |
| Männer | | 1315 | 43 | 63 | k. A. | k. A. | 1307 | 50 | k. A. | k. A. | 1,0 [0; 2,5] | 29,5 [0; 77,0] |
| UKLS | | | | | | | | | | | | |
| Frauen | 7,2 Jahre (Median) | 492 | k. A. | 24 | k. A. | k. A. | 508 | 18 | k. A. | k. A. | 1,3 [0; 3,8] | k. A. |
| Männer | | 1495 | k. A. | 62 | k. A. | k. A. | 1473 | 57 | k. A. | k. A. | 0,3 [0; 1,7] | k. A. |
| Low-Dose-CT-Screening vs. Röntgenthorax-Screening | | | | | | | | | | | | |
| NLST | | | | | | | | | | | | |
| Frauen | 6,5 Jahre (Median) | 10 953 | k. A. | 434 | k. A. | 63,8 ^a | 10 969 | 395 | k. A. | 58,0 ^a | 0,4 [0; 0,9] | k. A. |
| Männer | | 15 769 | k. A. | 655 | k. A. | 67,8 ^a | 15 761 | 574 | k. A. | 59,4 ^a | 0,5 [0,1; 0,9] | k. A. |
| <p>a. eigene Berechnung b. Negative Schätzer wurden auf 0 gesetzt.</p> <p>C₂: Anzahl der Teilnehmerinnen und Teilnehmer mit Lungenkrebsdiagnose in der Vergleichsgruppe zum Ende der Beobachtungszeit; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N_c: Anzahl der Personen in der Kontrollgruppe; N_s: Anzahl der Personen in der Screeninggruppe; S₁: Anzahl der Teilnehmerinnen und Teilnehmer mit Lungenkrebsdiagnose in der Screeninggruppe nach der Screeningphase; S₂: Anzahl der Teilnehmerinnen und Teilnehmer mit Lungenkrebsdiagnose in der Screeninggruppe zum Ende der Beobachtungszeit</p> | | | | | | | | | | | | |

A3.2.6 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den Studien nicht berichtet oder waren für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.

A3.2.7 Sensitivitätsanalysen

Für die Endpunkte Gesamtmortalität und lungenkrebspezifische Mortalität wurden Sensitivitätsanalysen unter Hinzunahme der Studien zum Vergleich Low-Dose-CT-Screening versus Röntgenthorax-Screening durchgeführt (siehe Abschnitte 4.2.4.1.1 und 4.2.4.1.2).

A3.2.8 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Für den Endpunkt Gesamtmortalität wurden das Alter der CT-Geräte (9 Studien), die Größe des Zentrums (9 Studien) und das Geschlecht der Teilnehmerinnen und Teilnehmer (5 Studien) als potenzielle Effektmodifikatoren untersucht (siehe Abschnitt 4.2.4.1.1). Für den Endpunkt lungenkarzinomspezifische Mortalität wurden das Alter der CT-Geräte (9 Studien) und die Größe des Zentrums (9 Studien) als potenzielle Effektmodifikatoren untersucht (siehe Abschnitt 4.2.4.1.2).

A3.3 Fragestellung 2: Nutzenbewertung von Varianten eines Lungenkrebscreenings

A3.3.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Dieses Kapitel entfällt für die MILD-Studie. Für nähere Informationen siehe Bericht S19-02, Abschnitt A3.2.1 [1].

A3.3.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Die Einschätzung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials ist in der folgenden Tabelle 25 dargestellt.

Tabelle 25: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Fragestellung 2)

| Studie | Verblindung | | | | | | Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial |
|---|---|---------------------------------|-----------------------|----------------------|---------------------------------------|--------------------------|---|
| | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Teilnehmende Personen | Behandelnde Personen | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | |
| 2-jährliches Low-Dose-CT-Screening versus jährliches Low-Dose-CT-Screening | | | | | | | |
| MILD | unklar | unklar | nein | nein | ja | ja | hoch |

A3.3.3 Ergebnisse zur Mortalität

A3.3.3.1 Gesamtmortalität

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 26: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Gesamtmortalität (Fragestellung 2)

| Studie | Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial | Verblindung Endpunkterheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial |
|---|---|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|---|
| 2-jährliches Low-Dose-CT-Screening versus jährliches Low-Dose-CT-Screening | | | | | | |
| MILD | hoch | n. b. | n. b. | n. b. | n. b. | hoch |
| ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet | | | | | | |

Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 27: Ergebnisse – Gesamtmortalität (Fragestellung 2)

| Studie | Beobachtungs- zeit seit Randomi- sierung | 2-jährliches Screening | | | | jährliches Screening | | | | Intervention vs. Vergleich | | | | |
|--|---|------------------------|--------------------------|------------------|--------------------|---|------|--------------------------|------------------|----------------------------|---|------|--------------|--------|
| | | N | Personen mit Ereignis | | Personen- jahre | Ereignisse pro 1000 Personenjahre | N | Personen mit Ereignis | | Personen- jahre | Ereignisse pro 1000 Personenjahre | HR | [95 %-KI] | p-Wert |
| | | | n | % | | | | n | % | | | | | |
| 2-jährliches Screening vs. jährliches Screening | | | | | | | | | | | | | | |
| MILD | 10 Jahre | 1186 | 61 | 5,1 ^a | 11 562 | 5,3 ^a | 1190 | 76 | 6,4 ^a | 11 521 | 6,6 ^a | 0,80 | [0,57; 1,12] | 0,191 |
| a. eigene Berechnung | | | | | | | | | | | | | | |
| HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Personen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Personen | | | | | | | | | | | | | | |

A3.3.3.2 Lungenkrebspezifische Mortalität

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur lungenkrebspezifischen Mortalität

Tabelle 28: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: lungenkrebspezifische Mortalität (Fragestellung 2)

| Studie | Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial | Verblindung Endpunkterheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial |
|---|--|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|---|
| 2-jährliches Low-Dose-CT-Screening versus jährliches Low-Dose-CT-Screening | | | | | | |
| MILD | hoch | n. b. | n. b. | n. b. | n. b. | hoch |
| ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet | | | | | | |

Ergebnisse zur lungenkrebspezifischen Mortalität

Tabelle 29: Ergebnisse – lungenkrebspezifische Mortalität (Fragestellung 2)

| Studie | Beobachtungszeit seit Randomisierung | 2-jährliches Screening | | | | | jährliches Screening | | | | Intervention vs. Vergleich | | | |
|--|--------------------------------------|------------------------|-----------------------|------------------|---------------|-----------------------------------|----------------------|-----------------------|------------------|---------------|-----------------------------------|------|--------------|--------|
| | | N | Personen mit Ereignis | | Personenjahre | Ereignisse pro 1000 Personenjahre | N | Personen mit Ereignis | | Personenjahre | Ereignisse pro 1000 Personenjahre | HR | [95 %-KI] | p-Wert |
| | | | n | % | | | | n | % | | | | | |
| 2-jährliches Screening vs. jährliches Screening | | | | | | | | | | | | | | |
| MILD | 10 Jahre | 1186 | 21 ^a | 1,8 ^b | 11 562 | 1,8 ^b | 1190 | 19 ^c | 1,6 ^b | 11 521 | 1,6 ^b | 1,10 | [0,59; 2,05] | 0,760 |
| a. Für 2 Personen fehlte die Angabe zur Todesursache. b. eigene Berechnung c. Für 1 Person fehlte die Angabe zur Todesursache. HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Personen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Personen | | | | | | | | | | | | | | |

A3.3.4 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden nicht berichtet oder waren für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.

A3.3.5 Ergebnisse zu Schäden, die sich direkt und indirekt aus dem Screening ergeben, einschließlich der Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen

A3.3.5.1 Konsequenzen aus falsch-negativen Screeningbefunden

Daten zu Konsequenzen aus falsch-negativen Screeningbefunden wurden nicht berichtet.

A3.3.5.2 Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden

Tabelle 30: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden (Fragestellung 2)

| Studie | Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial | Verblindung Endpunkterheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial |
|---|---|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|---|
| 2-jährliches Low-Dose-CT-Screening versus jährliches Low-Dose-CT-Screening | | | | | | |
| MILD | hoch | n. b. | n. b. | n. b. | n. b. | hoch |
| ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet | | | | | | |

Ergebnisse zu Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden

Tabelle 31: Ergebnisse – Konsequenzen aus falsch-positiven Screeningbefunden (Fragestellung 2)

| Studie | Beobach- tungszeit | 2-jährliches Screening | | | Jährliches Screening | | | 2-jährliches Screening vs. jährliches Screening | | |
|--|-----------------------|---------------------------|--|------------------|-------------------------|--|------------------|--|--------------------------------|--------------------|
| | | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignissen | | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignissen | | OR | [95 %-KI] | p-Wert |
| | | | n | % | | n | % | | | |
| MILD | | | | | | | | | | |
| invasive diagnostische Prozedur ^a bei benignem Befund | 7,3 Jahre (Median) | 1186 | 3 | 0,3 ^b | 1190 | 1 | 0,1 ^b | 3,02 ^c | [0,31; 29,03] ^c | 0,332 ^c |
| Lungenresektionen bei benigner Histologie | 10 Jahre | 1186 | 3 | 0,3 ^b | 1190 | 0 | 0 | 7,04 ^c | [0,36; 136,47] ^c | 0,084 ^c |
| a. transthorakale Feinnadelpunktion, Fiberbronchoskopie und transbronchiale Feinnadelpunktion b. eigene Berechnung c. eigene Berechnung von OR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [217]) n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der zum Screening eingeladenen Personen; OR: Odds Ratio | | | | | | | | | | |

A3.3.5.3 Überdiagnosen

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Überdiagnosen

Tabelle 32: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Überdiagnosen (Fragestellung 2)

| Studie | Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial | Verblindung Endpunkt- erheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial |
|---|--|----------------------------------|----------------------------------|--|--------------------------|--|
| 2-jährliches Low-Dose-CT-Screening versus jährliches Low-Dose-CT-Screening | | | | | | |
| MILD | hoch | n. b. | n. b. | n. b. | n. b. | hoch |
| ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet | | | | | | |

Ergebnisse zu Überdiagnosen

Die Ergebnisse zum Endpunkt Überdiagnosen für die MILD-Studie wurden bereits in Abschnitt 4.3.4.3.3 und in Tabelle 23 dargestellt.

A3.3.6 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Verwertbare Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen nicht vor.

A3.3.7 Metaanalysen

Es wurden keine Metaanalysen durchgeführt.

A3.3.8 Sensitivitätsanalysen

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

A3.3.9 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Es wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt.

A4 Kommentare

A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Die Ergebnisse des Cochrane Reviews von Bonney 2022 [218] gehen in die gleiche Richtung wie die aus dem vorliegenden Bericht. Die Autorinnen und Autoren schlossen 11 Studien ein, von denen 8 RCTs mit einer Nachbeobachtungsdauer von mindestens 5 Jahren in die Metaanalyse zur Mortalität eingegangen sind. Der für die Metaanalyse herangezogene Studienpool stimmt mit einer Ausnahme mit dem vorliegenden Studienpool überein: Die im vorliegenden Bericht eingeschlossene LSS-Studie [65-68] wurde für die Cochrane-Metaanalyse ausgeschlossen, da die geplante Nachbeobachtungszeit nur 2 Jahre betrug. Die Analyse zeigte, dass das Low-Dose-CT-Screening bei Personen über 40 Jahre mit einer relevanten Raucheranamnese im Vergleich zu keinem Screening die lungenkrebspezifische Mortalität reduzieren konnte. Auch die Gesamtmortalität wurde laut Autorinnen und Autoren durch das Screening gesenkt. Die Autorinnen und Autoren berichten hinsichtlich Schäden des Low-Dose-CT, dass falsch-positive Ergebnisse häufiger vorkamen als beim Screening mittels Röntgenthorax. Außerdem wird geschätzt, dass das Low-Dose-CT ein Überdiagnoserisiko von 18 % bezogen auf diagnostizierte Fälle mit sich bringt.

A4.2 Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien

In den folgenden Abschnitten werden zentrale Leitlinien für Europa, USA und Kanada präsentiert, welche alle ein Low-Dose-CT-Screening empfehlen. Vorgehen und Inhalte der konkreten landesweiten Umsetzung unterscheiden sich.

In der aktuell gültigen Version 3.0 der deutschen **S3-Leitlinie Lungenkarzinom** von März 2024 [219,220] wird ein strukturiertes Lungenkarzinom-Früherkennungsprogramm mittels jährlicher Low-Dose-CT-Untersuchungen empfohlen. Die Empfehlung richtet sich an asymptomatische Risikopersonen im Alter zwischen 50 und 75 Jahren mit einer Raucheranamnese von ≥ 15 Zigaretten/Tag für mindestens 25 Jahre oder ≥ 10 Zigaretten pro Tag für mindestens 30 Jahre und eine Nikotinkarenz < 10 Jahren. Die Empfehlung basiert auf Daten von 8 RCTs. (Field 2021 [UKLS] [15] fehlt, da diese nach dem Suchzeitpunkt veröffentlicht wurde.) Zur konkreten Ausgestaltung der Rahmenbedingungen eines nationalen Low-Dose-CT-Screeningprogramms wird auf die Entscheidungsträger verwiesen [221].

Auch das **UK National Screening Committee (UKNSC)** spricht seit Ende 2022 eine Empfehlung für ein Low-Dose-CT-Screening aus [222]. Die Empfehlung basiert auf Ergebnissen einer systematischen Übersichtsarbeit, für die 9 RCTs herangezogen wurden. Aufgrund der heterogenen Studien wird der Nutzen und Schaden unterschiedlicher Screeningstrategien als unklar beschrieben. Bis zur geplanten UK-weiten Implementierung im Jahr 2029 werden Screenings im Rahmen des Targeted-Lung-Health-Check(TLHC)-Programms regional für aktive

oder ehemalige Raucherinnen und Raucher im Alter von 55 bis 74 Jahren angeboten [223,224].

Die **European Society For Medical Oncology (ESMO)** empfahl 2014 das Low-Dose-CT-Screening, sofern es im Rahmen eines speziellen Programms mit Qualitätskontrollen in Zentren für Thoraxonkologie mit Erfahrung im Low-Dose-CT-Screening angeboten wird und eine multidisziplinäre Behandlung verdächtiger Lungenrundherde etabliert ist. Personen, denen ein Low-Dose-CT-Screening angeboten wird, sollten auch an ein Raucherentwöhnungsprogramm verwiesen werden [225].

In den Empfehlungen der **U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)** von 2021 [226,227] wird die Zielgruppe definiert als Personen zwischen 50 und 80 Jahren mit einer Raucheranamnese von 20 Packungsjahren und einer Nikotinkarenz von weniger als 15 Jahren. Basierend auf den Ergebnissen der NELSON- und NLST-Studien sowie auf Modellierungsstudien des Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) empfiehlt die USPSTF ein jährliches Screening. Den Einsatz von Risikoprädiktionsmodellen zur Identifikation der Risikopopulation empfiehlt die USPSTF nicht, da keine Evidenz bestehe im Vergleich zur Identifikation mittels der Faktoren Alter und Rauchhistorie. Identifizierte Risikopersonen sollen den individuellen Nutzen und Schaden sowie Limitationen des Screenings abwägen (Shared Decision Making). Des Weiteren sollen die Teilnehmerinnen und Teilnehmer in einem erfahrenen und fachlich geeigneten Zentrum gescreent werden unter Anwendung des Lung Imaging Reporting and Data System (Lung-RADS-System) zur Befundabklärung. Außerdem sollen aktive Raucherinnen und Raucher ergänzend zum Low-Dose-CT-Screening an einem Raucherentwöhnungsprogramm teilnehmen. Auch die **American Cancer Society** [228] teilt die Empfehlung für ein jährliches Low-Dose-CT-Screening für Menschen zwischen 50 und 80 Jahren, die Raucherinnen bzw. Raucher oder ehemalige Raucherinnen und Raucher sind mit einer Raucheranamnese von 20 Packungsjahren. Die Empfehlung des **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)** geht in die gleiche Richtung: Das Low-Dose-CT-Screening wird für Erwachsene über 50 Jahren mit einer Raucheranamnese von mindestens 20 Packungsjahren empfohlen [229].

Auch die **Canadian Task Force on Preventive Health Care** [230] empfahl 2016 ein Low-Dose-CT-Screening für asymptomatische Erwachsene im Alter von 55 bis 74 Jahren mit mindestens 30 Packungsjahren, die aktuell rauchen oder vor weniger als 15 Jahren mit dem Rauchen aufgehört haben. Das Screening sollte jährlich stattfinden und wurde auf 3 Jahre begrenzt. Die Durchführung sollte nur in qualifizierten Einrichtungen des Gesundheitswesens erfolgen.

A4.3 Implementierung eines Low-Dose-CT Screenings

A4.3.1 Mögliche Variablen der Implementierung

Durch die Recherche zu Fragestellung 2 wurde auf Basis der Einschlusskriterien nur 1 Studie identifiziert. Diese Studie vergleicht 2 Screeningintervalle. Das Screeningintervall stellt jedoch nur einen Parameter des Screenings dar, der variiert werden kann. Es gibt noch weitere.

Einige dieser Parameter werden in der folgenden Tabelle auf Basis von Übersichtsarbeiten und beispielhaften Publikationen kurz skizziert.

Tabelle 33: Varianten des Lungenkrebscreenings (mehreseitige Tabelle)

| Screeningparameter mit Möglichkeit der Variation | Mögliche Varianten für diesen Parameter (ohne Aussage zur Evidenzlage) | Referenzen |
|---|---|--|
| Rekrutierung | <ul style="list-style-type: none"> ▪ personalisierte Einladungsanschriften ▪ Einladung über niedergelassene Ärztinnen und Ärzte ▪ Online-Risikoevaluation mit webbasierter Registrierung und Terminvergabe für Beratungsgespräch mit qualifizierten und zertifizierten Ärztinnen und Ärzten ▪ Einschussgespräch über Pneumologinnen und Pneumologen, Hausärztinnen oder Hausärzte, Internistinnen und Internisten, Betriebsärztinnen oder Betriebsärzte | Vogel-Clausen 2024 [231] |
| Lungenkrebs-Risiko-Prädiktionsmodelle für die Auswahl der Screeningpopulation | <ul style="list-style-type: none"> ▪ LLPi (Liverpool Lung Project) Prädiktionsmodell ▪ PanCan (Pan-Canadian Early Detection of Lung Cancer) Prädiktionsmodell ▪ PLCOm2012 (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian) Prädiktionsmodell ▪ Bach ▪ Spitz ▪ Hoggart ▪ NELSON ▪ CanPredict | Lancaster 2022 [232], Vogel-Clausen 2022 (HANSE-Studie) [233], Liao 2023 [234] |
| Begleitende Raucherentwöhnung | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bereits existierende nationale Lungenkrebscreeningprogramme sowie Pilotprojekte in den USA, Kroatien, Polen, der Tschechischen Republik respektive in Großbritannien und Deutschland haben eine Tabakentwöhnung integriert. ▪ Moldovanu und Kollegen untersuchten (auf Basis von Beobachtungs- und Simulationsstudien) die kombinierte Wirkung von Low-Dose-CT und der Raucherentwöhnung auf die Mortalität. | Vogel-Clausen 2024 [231], Lancaster 2022 [232], Van der Aast 2020 [235] Moldovanu 2021 [236], Tanner 2016 (NLST) [151], Pastorino 2015 (MILD) [237], Quit Smoking Lung Intervention Trial (QuLIT) [238] |

Tabelle 33: Varianten des Lungenkrebscreenings (mehreseitige Tabelle)

| Screeningparameter mit Möglichkeit der Variation | Mögliche Varianten für diesen Parameter (ohne Aussage zur Evidenzlage) | Referenzen |
|--|--|--|
| Screeningintervalle | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 Jahr ▪ 2 Jahre ▪ entsprechend LUNG-RADS-Grad gestaffeltes Vorgehen: bei Grad 3 und 4 kürzeres Wiedereinbestellungsintervall (6- bzw. 3-Monats-Intervall). | MILD Studie, Karachaliou 2016 [239], |
| Befundung | <ul style="list-style-type: none"> ▪ strukturiert nach Lung CT Screening Reporting & Data System (Lung RADS) 2022 ▪ in qualitätsgesicherten radiologischen Einrichtungen ▪ computerunterstützte Auswertung <ul style="list-style-type: none"> ▫ Vielzahl an unterschiedlichen Software-Paketen ▫ Schwelle für die Größe der zu untersuchenden Noduli ▫ Größenbestimmung allein versus Quantifizierung von Größenveränderungen intrapulmonaler Noduli zur Beurteilung der Malignität ▫ Volumetrie der Noduli im Vergleich zu einer ein- oder zweidimensionalen Messung des Noduli ▫ Wahl der Methode, die bei der Volumenbestimmung und somit bei der Berechnung der Volumenverdopplungszeit im Vergleich mit dem Vorbefund zum Einsatz kommt <ul style="list-style-type: none"> - verschiedene Segmentationsverfahren: z. B. halbautomatische oder algorithmengestützte oder manuelle Segmentation - unterschiedliche Segmentationsalgorithmen zur Volumetrie von Noduli ▪ unabhängige Zweitbefundung bei verdächtigen Befunden bzw. in Stichproben ▪ Fallkonferenzen ▪ Abklärungsdiagnostik bei Verdacht auf Lungenkrebs | Vogel-Clausen 2024 [231], Blum 2024 [240] Khawaja 2020 [241], Lancaster 2022 [232], Li 2022 [242], Tringali 2021 [243] |

Tabelle 33: Varianten des Lungenkrebscreenings (mehreseitige Tabelle)

| Screeningparameter mit Möglichkeit der Variation | Mögliche Varianten für diesen Parameter (ohne Aussage zur Evidenzlage) | Referenzen |
|---|--|---|
| Einsatz von Biomarkern zur Einschätzung der Malignität | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Der Einsatz von Biomarkern zur Diagnose und Therapiesteuerung von Lungenkrebs wird in zahlreichen Publikationen diskutiert. Biomarker sollen helfen, die Diagnose zu sichern und bei der Einschätzung der Prognose unterstützen, damit die Therapie für die Patientinnen und Patienten optimiert werden kann. ▪ Blutbiomarker, die als Kandidaten beim Lungenkrebs untersucht werden sind, z. B.: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Cell free DNA (cfDNA) ▫ cfDNA-Methylierung ▫ cfDNA-Fragmentlängen ▫ Combinations of blood-based biomarkers ▫ zirkulierende Tumorzellen (CTCs) ▫ Micro-RNA ▫ Proteine ▫ Autoantikörper ▫ Entzündungsparameter ▪ Andere Quellen für die Identifizierung von Biomarkern sind: Bronchialflüssigkeit, Atemluft, Speichel und Urin ▪ Zahlreiche Biomarker sind derzeit in der Entwicklung. | Karachaliou 2016 [239], Li 2022 [242], Tringali 2021 [243], Van den Broek 2023 [244], Van der Aalst 2020 [235]. |
| Einsatz von KI | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bildanalyse durch Methoden der künstlichen Intelligenz (KI). <ul style="list-style-type: none"> ▫ Zu den aktuellen Methoden gehören z. B. Radiomics (Extraktion und Analyse quantitativer Merkmale aus radiologischen Aufnahmen) und Deep Learning | Khawaja 2020 [241], Tringali 2021 [243] |
| <p>cfDNA: Cell free DNA; CT: Computertomografie; CTCs: zirkulierende Tumorzellen; KI: künstliche Intelligenz; LLPi: Liverpool Lung Project Risk Prediction Model; LUNG-RADS: Lung Imaging Reporting and Data System; PanCan: Pan-Canadian Early Detection of Lung Cancer; PLCom2012: Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (modified 2012); RNA: Ribonukleinsäure</p> | | |

A4.3.2 Beispiele der Implementierung in der EU

Aus dem Projekt SOLACE kann zukünftig eine Toolbox zur Unterstützung des Aufbaus nationaler Screeningprogramme mittels Low-Dose-CT erwartet werden. Ein aktueller Bericht des Projekts zeigt unter anderem den aktuellen Implementierungsstatus von Screeningprogrammen in den Ländern der EU.

Das Projekt SOLACE (Strengthening the screening of Lung Cancer in Europe) startete im April 2023 und wird von der EU im Rahmen des Programms EU4Health gefördert. SOLACE ist ein Konsortium bestehend aus 33 Einrichtungen, die auf 15 Mitgliedsstaaten der Europäischen Union (Belgien, Deutschland, Estland, Frankreich, Griechenland, Irland, Italien, Kroatien, Niederlande, Österreich, Polen, Rumänien, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn) verteilt sind [245].

Ziele von SOLACE sind die Förderung und Verbesserung von organisierten Lungenkrebscreeningprogrammen in den EU-Mitgliedsstaaten. Dieses Vorhaben beinhaltet u. a. die Bereitstellung eines Implementierungspakets (Toolbox) zur Unterstützung bei der Umsetzung und Optimierung nationaler Screeningprogramme mittels Low-dose-CT. Hierzu gehören z. B. die Erstellung einer umfassenden Leitlinie sowie Vorgaben zur Qualitätssicherung [246].

Im April dieses Jahres wurden Ergebnisse einer Befragung unter den Leitern der nationalen SOLACE-Expertenteams bzw. verschiedenen Interessengruppen aus den 27 EU-Mitgliedsstaaten und den 3 weiteren Ländern des Europäischen Wirtschaftsraums Island, Liechtenstein und Norwegen in einem Bericht zusammengestellt [246]. In halbstrukturierten Interviews und einer Online-Befragung wurde der aktuelle Stand, der Bedarf und bewährte Verfahren zum Lungenkrebscreening erhoben. Der Bericht zeigt u. a. den aktuellen Implementierungsstatus von Lungenkrebscreeningprogrammen auf Länderebene und erfasst, was es noch bedarf für die Umsetzung nationaler Screeningprogramme. Darüber hinaus werden Ärztinnen und Ärzte, weitere Personen aus Gesundheitsberufen und Patientinnen und Patienten sowie deren Vertreterinnen und Vertreter befragt hinsichtlich ihrer Einschätzung zum Nutzen-Schaden-Verhältnis des Lungenkrebscreenings mittels Low-Dose-CT. Es wird die Bereitschaft zur Einführung eines nationalen Lungenkrebscreeningprogramms durch Gesundheitsbehörden erfragt, sowie die Bereitschaft von Ärztinnen und Ärzten an den verschiedenen Prozessen im Lungenkrebscreening beteiligt zu sein.

A5 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lungenkrebscreening mittels Niedrigdosis-Computertomografie; Abschlussbericht [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/s19-02_lungenkrebscreening-mittels-low-dose-ct_abschlussbericht_v1-0.pdf.
2. Bundesamt für Justiz. Gesetz zum Schutz vor der schädlichen Wirkung ionisierender Strahlung (Strahlenschutzgesetz - StrlSchG) § 84 Früherkennung; Verordnungsermächtigung [online]. [Zugriff: 19.12.2023]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/strlSchG/_84.html.
3. Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz. Verordnung über die Zulässigkeit der Anwendung der Niedrigdosis-Computertomographie zur Früherkennung von Lungenkrebs bei rauchenden Personen (Lungenkrebs-Früherkennungs-Verordnung – LuKrFrühErkV). Bundesgesetzblatt Teil I 2024; (162): 1-5.
4. Bundesamt für Strahlenschutz. Lungenkrebsfrüherkennung mittels Niedrigdosis-Computertomographie; Wissenschaftliche Bewertung des Bundesamtes für Strahlenschutz gemäß § 84 Absatz 3 Strahlenschutzgesetz [online]. 2021 [Zugriff: 05.12.2023]. URL: https://www.bundesanzeiger.de/pub/publication/d41HjqBlCkvEXFMzaEJ/content/21111100_1192M001/BAanzAT06122021B400.pdf.
5. Ali N, Lifford KJ, Carter B et al. Barriers to uptake among high-risk individuals declining participation in lung cancer screening; a mixed methods analysis of the UK Lung Cancer Screening (UKLS) trial. *BMJ Open* 2015; 5(7): e008254. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008254>.
6. Brain K, Lifford KJ, Carter B et al. Long-term psychosocial outcomes of low-dose CT screening; results of the UK Lung Cancer Screening randomised controlled trial. *Thorax* 2016; 71(11): 996-1005. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208283>.
7. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR et al. The UK Lung Cancer Screening Trial; a pilot randomised controlled trial of low-dose computed tomography screening for the early detection of lung cancer. *Health Technol Assess* 2016; 20(40): 1-146. <https://doi.org/10.3310/hta20400>.
8. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR et al. UK Lung Cancer RCT Pilot Screening Trial; baseline findings from the screening arm provide evidence for the potential implementation of lung cancer screening. *Thorax* 2016; 71(2): 161-170. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207140>.
9. McRonald FE, Yadegarfar G, Baldwin DR et al. The UK Lung Screen (UKLS); demographic profile of first 88,897 approaches provides recommendations for population screening. *Cancer Prev Res (Phila)* 2014; 7(3): 362-371. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.capr-13-0206>.

10. Nair A, Gartland N, Barton B et al. Comparing the performance of trained radiographers against experienced radiologists in the UK Lung Cancer Screening (UKLS) trial. *Br J Radiol* 2016; 89(1066): 20160301. <https://doi.org/10.1259/bjr.20160301>.
11. Brain K, Carter B, Lifford KJ et al. Impact of low-dose CT screening on smoking cessation among high-risk participants in the UK Lung Cancer Screening Trial. *Thorax* 2017; 72(10): 912-918. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209690>.
12. Dunn CE, Edwards A, Carter B et al. The role of screening expectations in modifying short-term psychological responses to low-dose computed tomography lung cancer screening among high-risk individuals. *Patient Educ Couns* 2017; 100(8): 1572-1579. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2017.02.024>.
13. Marcus MW, Duffy SW, Devaraj A et al. Probability of cancer in lung nodules using sequential volumetric screening up to 12 months; the UKLS trial. *Thorax* 2019; 74(8): 761-767. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212263>.
14. Nair A, Sreaton NJ, Holemans JA et al. The impact of trained radiographers as concurrent readers on performance and reading time of experienced radiologists in the UK Lung Cancer Screening (UKLS) trial. *Eur Radiol* 2018; 28(1): 226-234. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-4903-z>.
15. Field JK, Vulkan D, Davies MPA et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening; UKLS randomised trial results and international meta-analysis. *The Lancet Regional Health Europe* 2021; 10: 100179. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100179>.
16. Garg K, Keith RL, Byers T et al. Randomized controlled trial with low-dose spiral CT for lung cancer screening; feasibility study and preliminary results. *Radiology* 2002; 225(2): 506-510. <https://doi.org/10.1148/radiol.2252011851>.
17. Blanchon T, Brechot JM, Grenier PA et al. Baseline results of the Depiscan study; a French randomized pilot trial of lung cancer screening comparing low dose CT scan (LDCT) and chest X-ray (CXR). *Lung Cancer* 2007; 58(1): 50-58. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2007.05.009>.
18. Husband JE. Proposals for lung cancer screening in the UK. *Cancer Imaging* 2001; 2(1): 6-16.
19. Vogel-Claussen J, Lasch F, Bollmann BA et al. Design and Rationale of the HANSE Study: A Holistic German Lung Cancer Screening Trial Using Low-Dose Computed Tomography. *Rofo* 2022; 194(12): 1333-1345. <https://doi.org/10.1055/a-1853-8291>.
20. Hannover Medical School. HANSE - Holistic Implementation Study Assessing a Northern German Interdisciplinary Lung Cancer Screening Effort (HANSE) [online]. 2021 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04913155>.

21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
22. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline; structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 11.12.2023]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
23. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869. <https://doi.org/10.1136/bmj.c869>.
24. Snowsill T, Yang H, Griffin E et al. Low-dose computed tomography for lung cancer screening in high-risk populations; a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2018; 22(69): 1-276. <https://doi.org/10.3310/hta22690>.
25. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365(5): 395-409. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1102873>.
26. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med* 2020; 382(6): 503-513. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911793>.
27. Europäische Kommission. 4-IN THE LUNG RUN; towards INdividually tailored INvitations, screening INtervals, and INtegrated co-morbidity reducing strategies in lung cancer screening [online]. 2024 [Zugriff: 03.04.2024]. URL: <https://cordis.europa.eu/project/id/848294/de>.
28. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
29. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (Suppl 1): 25-27.
30. Infante M, Cavuto S, Lutman FR et al. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography; three-year results from the DANTE trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(5): 445-453. <https://doi.org/10.1164/rccm.200901-0076OC>.
31. Infante M, Cavuto S, Lutman FR et al. Long-term follow-up results of the DANTE trial, a randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191(10): 1166-1175. <https://doi.org/10.1164/rccm.201408-1475OC>.

32. Infante M, Chiesa G, Solomon D et al. Surgical procedures in the DANTE trial, a randomized study of lung cancer early detection with spiral computed tomography; comparative analysis in the screening and control arm. *J Thorac Oncol* 2011; 6(2): 327-335. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318200f523>.
33. Infante M, Lutman FR, Cavuto S et al. Lung cancer screening with spiral CT; baseline results of the randomized DANTE trial. *Lung Cancer* 2008; 59(3): 355-363. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2007.08.040>.
34. Lopci E, Castello A, Morengi E et al. Cost-effectiveness of second-line diagnostic investigations in patients included in the DANTE trial; a randomized controlled trial of lung cancer screening with low-dose computed tomography. *Nucl Med Commun* 2019; 40(5): 508-516. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000993>.
35. Istituto Clinico Humanitas. The DANTE Trial; a randomized study on lung cancer screening with low-dose spiral computed tomography; study details [online]. 2007 [Zugriff: 06.11.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00420862>.
36. Aggestrup LM, Hestbech MS, Siersma V et al. Psychosocial consequences of allocation to lung cancer screening; a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2012; 2(2): e000663. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000663>.
37. Ashraf H, Saghir Z, Dirksen A et al. Smoking habits in the randomised Danish Lung Cancer Screening Trial with low-dose CT; final results after a 5-year screening programme. *Thorax* 2014; 69(6): 574-579. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203849>.
38. Ashraf H, Tonnesen P, Holst Pedersen J et al. Effect of CT screening on smoking habits at 1-year follow-up in the Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST). *Thorax* 2009; 64(5): 388-392. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.102475>.
39. Bons LR, Sedghi Gamechi Z, Thijssen CGE et al. Growth of the thoracic aorta in the smoking population; the Danish Lung Cancer Screening Trial. *Int J Cardiol* 2020; 299: 276-281. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.06.010>.
40. Heleno B, Siersma V, Brodersen J. Estimation of overdiagnosis of lung cancer in low-dose computed tomography screening; a secondary analysis of the Danish Lung Cancer Screening Trial. *JAMA Intern Med* 2018; 178(10): 1420-1422. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.3056>.
41. Hoyer N, Wille MMW, Thomsen LH et al. Interstitial lung abnormalities are associated with increased mortality in smokers. *Respir Med* 2018; 136: 77-82. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.02.001>.
42. Jensen MD, Siersma V, Rasmussen JF, Brodersen J. Direct and indirect healthcare costs of lung cancer CT screening in Denmark; a registry study. *BMJ Open* 2020; 10(1): e031768. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031768>.

43. Malmqvist J, Siersma V, Thorsen H et al. Did psychosocial status, sociodemographics and smoking status affect non-attendance in control participants in the Danish Lung Cancer Screening Trial? A nested observational study. *BMJ Open* 2020; 10(2): e030871. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-030871>.
44. Pedersen JH, Ashraf H, Dirksen A et al. The Danish Randomized Lung Cancer CT Screening Trial; overall design and results of the prevalence round. *J Thorac Oncol* 2009; 4(5): 608-614. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181a0d98f>.
45. Petersen RH, Hansen HJ, Dirksen A, Pedersen JH. Lung cancer screening and video-assisted thoracic surgery. *J Thorac Oncol* 2012; 7(6): 1026-1031. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31824fe942>.
46. Rasmussen JF, Siersma V, Malmqvist J, Brodersen J. Psychosocial consequences of false positives in the Danish Lung Cancer CT Screening Trial; a nested matched cohort study. *BMJ Open* 2020; 10(6): e034682. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034682>.
47. Rasmussen JF, Siersma V, Pedersen JH, Brodersen J. Psychosocial consequences in the Danish randomised controlled lung cancer screening trial (DLCST). *Lung Cancer* 2015; 87(1): 65-72. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.11.003>.
48. Roe OD, Markaki M, Tsamardinos I et al. 'Reduced' HUNT model outperforms NLST and NELSON study criteria in predicting lung cancer in the Danish screening trial. *BMJ Open Respir Res* 2019; 6(1): e000512. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2019-000512>.
49. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H et al. CT screening for lung cancer brings forward early disease; the randomised Danish Lung Cancer Screening Trial; status after five annual screening rounds with low-dose CT. *Thorax* 2012; 67(4): 296-301. <https://doi.org/10.1136/thoraxinl-2011-200736>.
50. Sorensen L, Nielsen M, Petersen J et al. Chronic obstructive pulmonary disease quantification using CT texture analysis and densitometry; results from the Danish Lung Cancer Screening Trial. *Am J Roentgenol* 2020; 214(6): 1269-1279. <https://doi.org/10.2214/AJR.19.22300>.
51. Wille MM, Dirksen A, Ashraf H et al. Results of the Randomized Danish Lung Cancer Screening Trial with focus on high-risk profiling. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(5): 542-551. <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-1040OC>.
52. Danish Lung Cancer Group. Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST) (DLCST); study details [online]. 2007 [Zugriff: 06.11.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00496977>.
53. Carozzi FM, Bisanzi S, Carozzi L et al. Multimodal lung cancer screening using the ITALUNG biomarker panel and low dose computed tomography; results of the ITALUNG biomarker study. *Int J Cancer* 2017; 141(1): 94-101. <https://doi.org/10.1002/ijc.30727>.

54. Lopes Pegna A, Picozzi G, Falaschi F et al. Four-year results of low-dose CT screening and nodule management in the ITALUNG trial. *J Thorac Oncol* 2013; 8(7): 866-875.
<https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31828f68d6>.
55. Lopes Pegna A, Picozzi G, Mascalchi M et al. Design, recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT. *Lung Cancer* 2009; 64(1): 34-40. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2008.07.003>.
56. Mascalchi M, Belli G, Zappa M et al. Risk-benefit analysis of X-ray exposure associated with lung cancer screening in the Italung-CT trial. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187(2): 421-429. <https://doi.org/10.2214/ajr.05.0088>.
57. Mascalchi M, Comin CE, Bertelli E et al. Screen-detected multiple primary lung cancers in the ITALUNG trial. *J Thorac Dis* 2018; 10(2): 1058-1066.
<https://doi.org/10.21037/jtd.2018.01.95>.
58. Mascalchi M, Mazzoni LN, Falchini M et al. Dose exposure in the ITALUNG trial of lung cancer screening with low-dose CT. *Br J Radiol* 2012; 85(1016): 1134-1139.
<https://doi.org/10.1259/bjr/20711289>.
59. Mascalchi M, Picozzi G, Falchini M et al. Initial LDCT appearance of incident lung cancers in the ITALUNG trial. *Eur J Radiol* 2014; 83(11): 2080-2086.
<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.07.019>.
60. Paci E, Puliti D, Carozzi FM et al. Prognostic selection and long-term survival analysis to assess overdiagnosis risk in lung cancer screening randomized trials. *J Med Screen* 2020; 969141320923030. <https://doi.org/10.1177/0969141320923030>.
61. Paci E, Puliti D, Lopes Pegna A et al. Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung cancer screening trial. *Thorax* 2017; 72(9): 825-831.
<https://doi.org/10.1136/thoraxinl-2016-209825>.
62. Pistelli F, Aquilini F, Falaschi F et al. Smoking cessation in the ITALUNG lung cancer screening; what does "teachable moment" mean? *Nicotine Tob Res* 2019; 23: 23.
<https://doi.org/10.1093/ntr/ntz148>.
63. Puliti D, Mascalchi M, Carozzi FM et al. Decreased cardiovascular mortality in the ITALUNG lung cancer screening trial; analysis of underlying factors. *Lung Cancer* 2019; 138: 72-78. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.10.006>.
64. Cancer Prevention and Research Institute Italy. Italian Lung Cancer Screening Trial (ITALUNG) (ITALUNG); study details [online]. 2016 [Zugriff: 03.04.2024]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777996>.
65. Croswell JM, Baker SG, Marcus PM et al. Cumulative incidence of false-positive test results in lung cancer screening; a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 152(8): 505-512, w176-w180. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-8-201004200-00007>.

66. Doroudi M, Pinsky PF, Marcus PM. Lung cancer mortality in the Lung Screening Study feasibility trial. *JNCI Cancer Spectrum* 2018; 2(3): pky042.
<https://doi.org/10.1093/jncics/pky042>.
67. Gohagan J, Marcus P, Fagerstrom R et al. Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs chest radiograph; the lung screening study of the National Cancer Institute. *Chest* 2004; 126(1): 114-121.
<https://doi.org/10.1378/chest.126.1.114>.
68. Gohagan JK, Marcus PM, Fagerstrom RM et al. Final results of the Lung Screening Study, a randomized feasibility study of spiral CT versus chest X-ray screening for lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 47(1): 9-15. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2004.06.007>.
69. National Cancer Institute. Lung Screening Study; study details [online]. 2015 [Zugriff: 06.11.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006382>.
70. Becker N, Motsch E, Gross ML et al. Randomized study on early detection of lung cancer with MSCT in Germany; results of the first 3 years of follow-up after randomization. *J Thorac Oncol* 2015; 10(6): 890-896. <https://doi.org/10.1097/jto.0000000000000530>.
71. Becker N, Motsch E, Gross ML et al. Randomized study on early detection of lung cancer with MSCT in Germany; study design and results of the first screening round. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138(9): 1475-1486. <https://doi.org/10.1007/s00432-012-1228-9>.
72. Becker N, Motsch E, Trotter A et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening; results from the randomized German LUSI trial. *Int J Cancer* 2020; 146(6): 1503-1513.
<https://doi.org/10.1002/ijc.32486>.
73. Gonzalez Maldonado S, Delorme S, Husing A et al. Evaluation of prediction models for identifying malignancy in pulmonary nodules detected via low-dose computed tomography. *JAMA Netw Open* 2020; 3(2): e1921221.
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.21221>.
74. Sommer G, Tremper J, Koenigkam-Santos M et al. Lung nodule detection in a high-risk population; comparison of magnetic resonance imaging and low-dose computed tomography. *Eur J Radiol* 2014; 83(3): 600-605. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.11.012>.
75. German Cancer Research Centre. Spiral computed tomography scanning for the early detection of lung cancer [online]. 2021 [Zugriff: 09.04.2024]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN30604390>.
76. Pastorino U, Rossi M, Rosato V et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers; 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev* 2012; 21(3): 308-315.
<https://doi.org/10.1097/CEJ.0b013e328351e1b6>.

77. Pastorino U, Silva M, Sestini S et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial. *Ann Oncol* 2019; 30(7): 1162-1169. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz117>.
78. Pastorino U, Sverzellati N, Sestini S et al. Ten-year results of the Multicentric Italian Lung Detection trial demonstrate the safety and efficacy of biennial lung cancer screening. *Eur J Cancer* 2019; 118: 142-148. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.06.009>.
79. Pozzi P, Munarini E, Bravi F et al. A combined smoking cessation intervention within a lung cancer screening trial; a pilot observational study. *Tumori* 2015; 101(3): 306-311. <https://doi.org/10.5301/tj.5000282>.
80. Silva M, Prokop M, Jacobs C et al. Long-term active surveillance of screening detected subsolid nodules is a safe strategy to reduce overtreatment. *J Thorac Oncol* 2018; 13(10): 1454-1463. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.06.013>.
81. Sverzellati N, Cademartiri F, Bravi F et al. Relationship and prognostic value of modified coronary artery calcium score, FEV1, and emphysema in lung cancer screening population; the MILD trial. *Radiology* 2012; 262(2): 460-467. <https://doi.org/10.1148/radiol.11110364>.
82. Sverzellati N, Guerci L, Randi G et al. Interstitial lung diseases in a lung cancer screening trial. *Eur Respir J* 2011; 38(2): 392-400. <https://doi.org/10.1183/09031936.00201809>.
83. Sverzellati N, Silva M, Calareso G et al. Low-dose computed tomography for lung cancer screening; comparison of performance between annual and biennial screen. *Eur Radiol* 2016; 26(11): 3821-3829. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4228-3>.
84. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Milano. Early lung cancer detection in high risk individuals (MILD); study details [online]. 2024 [Zugriff: 09.04.2024]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02837809>.
85. Bunge EM, Van den Bergh KAM, Essink-Bot ML et al. High affective risk perception is associated with more lung cancer-specific distress in CT screening for lung cancer. *Lung Cancer* 2008; 62(3): 385-390. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2008.03.029>.
86. Gietema HA, Schilham AM, Van Ginneken B et al. Monitoring of smoking-induced emphysema with CT in a lung cancer screening setting; detection of real increase in extent of emphysema. *Radiology* 2007; 244(3): 890-897. <https://doi.org/10.1148/radiol.2443061330>.
87. Gietema HA, Zanen P, Schilham A et al. Distribution of emphysema in heavy smokers; impact on pulmonary function. *Respir Med* 2010; 104(1): 76-82. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.08.004>.
88. Han D, Heuvelmans MA, Van der Aalst CM et al. New fissure-attached nodules in lung cancer screening; a brief report from the NELSON Study. *J Thorac Oncol* 2020; 15(1): 125-129. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.09.193>.

89. Han D, Heuvelmans MA, Vliegenthart R et al. Influence of lung nodule margin on volume- and diameter-based reader variability in CT lung cancer screening. *Br J Radiol* 2018; 91(1090): 20170405. <https://doi.org/10.1259/bjr.20170405>.
90. Heuvelmans MA, Oudkerk M, De Bock GH et al. Optimisation of volume-doubling time cutoff for fast-growing lung nodules in CT lung cancer screening reduces false-positive referrals. *Eur Radiol* 2013; 23(7): 1836-1845. <https://doi.org/10.1007/s00330-013-2799-9>.
91. Heuvelmans MA, Vliegenthart R, De Koning HJ et al. Quantification of growth patterns of screen-detected lung cancers; the NELSON study. *Lung Cancer* 2017; 108: 48-54. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.02.021>.
92. Heuvelmans MA, Walter JE, Peters RB et al. Relationship between nodule count and lung cancer probability in baseline CT lung cancer screening; the NELSON study. *Lung Cancer* 2017; 113: 45-50. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.08.023>.
93. Heuvelmans MA, Walter JE, Vliegenthart R et al. Disagreement of diameter and volume measurements for pulmonary nodule size estimation in CT lung cancer screening. *Thorax* 2018; 73(8): 779-781. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210770>.
94. Horeweg N, Scholten ET, De Jong PA et al. Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON); a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers. *Lancet Oncol* 2014; 15(12): 1342-1350. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70387-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70387-0).
95. Horeweg N, Van der Aalst CM, Thunnissen E et al. Characteristics of lung cancers detected by computer tomography screening in the randomized NELSON trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(8): 848-854. <https://doi.org/10.1164/rccm.201209-1651OC>.
96. Horeweg N, Van der Aalst CM, Vliegenthart R et al. Volumetric computed tomography screening for lung cancer; three rounds of the NELSON trial. *Eur Respir J* 2013; 42(6): 1659-1667. <https://doi.org/10.1183/09031936.00197712>.
97. Horeweg N, Van Rosmalen J, Heuvelmans MA et al. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules; a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. *Lancet Oncol* 2014; 15(12): 1332-1341. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70389-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70389-4).
98. Hubers AJ, Heideman DAM, Duin S et al. DNA hypermethylation analysis in sputum of asymptomatic subjects at risk for lung cancer participating in the NELSON trial; argument for maximum screening interval of 2 years. *J Clin Pathol* 2017; 70(3): 250-254. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2016-203734>.
99. Oudkerk M, Heuvelmans MA. Screening for lung cancer by imaging; the Nelson study. *JBR-BTR* 2013; 96(3): 163-166.

100. Ru Zhao Y, Xie X, De Koning HJ et al. NELSON lung cancer screening study. *Cancer Imaging* 2011; 11(Spec No A): S79-S84. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2011.9020>.
101. Takx RA, Vliegenthart R, Mohamed Hoesein FA et al. Pulmonary function and CT biomarkers as risk factors for cardiovascular events in male lung cancer screening participants: the NELSON study. *Eur Radiol* 2015; 25(1): 65-71. <https://doi.org/10.1007/s00330-014-3384-6>.
102. Takx RAP, Isgum I, Willeminck MJ et al. Quantification of coronary artery calcium in nongated CT to predict cardiovascular events in male lung cancer screening participants; results of the NELSON study. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2015; 9(1): 50-57. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2014.11.006>.
103. Van de Wiel JCM, Wang Y, Xu DM et al. Neglectable benefit of searching for incidental findings in the Dutch-Belgian lung cancer screening trial (NELSON) using low-dose multidetector CT. *Eur Radiol* 2007; 17(6): 1474-1482. <https://doi.org/10.1007/s00330-006-0532-7>.
104. Van den Bergh KAM, Essink-Bot ML, Borsboom GJ et al. Long-term effects of lung cancer computed tomography screening on health-related quality of life: the NELSON trial. *Eur Respir J* 2011; 38(1): 154-161. <https://doi.org/10.1183/09031936.00123410>.
105. Van den Bergh KAM, Essink-Bot ML, Borsboom GJJM et al. Short-term health-related quality of life consequences in a lung cancer CT screening trial (NELSON). *Br J Cancer* 2010; 102(1): 27-34. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605459>.
106. Van den Bergh KAM, Essink-Bot ML, Bunge EM et al. Impact of computed tomography screening for lung cancer on participants in a randomized controlled trial (NELSON trial). *Cancer* 2008; 113(2): 396-404. <https://doi.org/10.1002/cncr.23590>.
107. Van den Bergh KAM, Essink-Bot ML, Van Klaveren RJ, De Koning HJ. Informed participation in a randomised controlled trial of computed tomography screening for lung cancer. *Eur Respir J* 2009; 34(3): 711-720. <https://doi.org/10.1183/09031936.00098908>.
108. Van der Aalst CM, De Koning HJ, Van den Bergh KAM et al. The effectiveness of a computer-tailored smoking cessation intervention for participants in lung cancer screening: a randomised controlled trial. *Lung Cancer* 2012; 76(2): 204-210. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2011.10.006>.
109. Van der Aalst CM, Van den Bergh KAM, Willemsen MC et al. Lung cancer screening and smoking abstinence: 2 year follow-up data from the Dutch-Belgian randomised controlled lung cancer screening trial. *Thorax* 2010; 65(7): 600-605. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.133751>.

110. Van der Aalst CM, Van Klaveren RJ, Van den Bergh KAM et al. The impact of a lung cancer computed tomography screening result on smoking abstinence. *Eur Respir J* 2011; 37(6): 1466-1473. <https://doi.org/10.1183/09031936.00035410>.
111. Van Iersel CA, De Koning HJ, Draisma G et al. Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). *Int J Cancer* 2007; 120(4): 868-874. <https://doi.org/10.1002/ijc.22134>.
112. Van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med* 2009; 361(23): 2221-2229. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906085>.
113. Van't Westeinde SC, Horeweg N, De Leyn P et al. Complications following lung surgery in the Dutch-Belgian randomized lung cancer screening trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42(3): 420-429. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs081>.
114. Walter JE, Heuvelmans MA, De Bock GH et al. Characteristics of new solid nodules detected in incidence screening rounds of low-dose CT lung cancer screening: the NELSON study. *Thorax* 2018; 73(8): 741-747. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-211376>.
115. Walter JE, Heuvelmans MA, De Bock GH et al. Relationship between the number of new nodules and lung cancer probability in incidence screening rounds of CT lung cancer screening; the NELSON study. *Lung Cancer* 2018; 125: 103-108. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.05.007>.
116. Walter JE, Heuvelmans MA, De Jong PA et al. Occurrence and lung cancer probability of new solid nodules at incidence screening with low-dose CT: analysis of data from the randomised, controlled NELSON trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(7): 907-916. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)30069-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30069-9).
117. Walter JE, Heuvelmans MA, Ten Haaf K et al. Persisting new nodules in incidence rounds of the NELSON CT lung cancer screening study. *Thorax* 2019; 74(3): 247-253. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212152>.
118. Walter JE, Heuvelmans MA, Yousaf-Khan U et al. New subsolid pulmonary nodules in lung cancer screening; the NELSON Trial. *J Thorac Oncol* 2018; 13(9): 1410-1414. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.05.006>.
119. Xu DM, Gietema H, De Koning H et al. Nodule management protocol of the NELSON randomised lung cancer screening trial. *Lung Cancer* 2006; 54(2): 177-184. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2006.08.006>.
120. Yousaf-Khan AU, Van der Aalst CM, Aerts JGJV et al. Uniform and blinded cause of death verification of the NELSON lung cancer screening participants. *Lung Cancer* 2017; 111: 131-134. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.07.018>.

121. Yousaf-Khan U, Horeweg N, Van der Aalst C et al. Baseline characteristics and mortality outcomes of control group participants and eligible non-responders in the NELSON lung cancer screening study. *J Thorac Oncol* 2015; 10(5): 747-753.

<https://doi.org/10.1097/jto.0000000000000488>.

122. Yousaf-Khan U, Van der Aalst C, De Jong PA et al. Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: the effect of a 2.5-year screening interval. *Thorax* 2017; 72(1): 48-56. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208655>.

123. Yousaf-Khan U, Van der Aalst C, de Jong PA et al. Risk stratification based on screening history: the NELSON lung cancer screening study. *Thorax* 2017; 72(9): 819-824.

<https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209892>.

124. KWF Kankerbestrijding, ZONMW. Nederlands Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek (NELSON-screening trial) in high risk subjects [online]. [Zugriff: 06.11.2019]. URL:

<https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/22971>.

125. Aberle DR, Adams AM, Berg CD et al. Baseline characteristics of participants in the randomized National Lung Screening Trial. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(23): 1771-1779.

<https://doi.org/10.1093/jnci/djq434>.

126. Aberle DR, DeMello S, Berg CD et al. Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med* 2013; 369(10): 920-931.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208962>.

127. Chiles C, Duan F, Gladish GW et al. Association of coronary artery calcification and mortality in the National Lung Screening Trial; a comparison of three scoring methods. *Radiology* 2015; 276(1): 82-90. <https://doi.org/10.1148/radiol.15142062>.

128. Chudgar NP, Bucciarelli PR, Jeffries EM et al. Results of the National Lung Cancer Screening Trial; where are we now? *Thorac Surg Clin* 2015; 25(2): 145-153.

<https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2014.11.002>.

129. Clark MA, Gorelick JJ, Sicks JD et al. The relations between false positive and negative screens and smoking cessation and relapse in the National Lung Screening Trial; implications for public health. *Nicotine Tob Res* 2016; 18(1): 17-24. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntv037>.

130. Dillard TA, Patel RR, Schroeder C. Uneven distribution of cancer histology in the National Lung Screening Trial. *Am J Med Sci* 2015; 350(3): 219-221.

<https://doi.org/10.1097/maj.0000000000000516>.

131. Gareen IF, Duan F, Greco EM et al. Impact of lung cancer screening results on participant health-related quality of life and state anxiety in the National Lung Screening Trial. *Cancer* 2014; 120(21): 3401-3409. <https://doi.org/10.1002/cncr.28833>.

132. Gierada DS, Pinsky P, Nath H et al. Projected outcomes using different nodule sizes to define a positive CT lung cancer screening examination. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106(11): dju284. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju284>.
133. Horeweg N, Nackaerts K, Oudkerk M, De Koning HJ. Low-dose computed tomography screening for lung cancer; results of the first screening round. *J Comp Eff Res* 2013; 2(5): 433-436. <https://doi.org/10.2217/cer.13.57>.
134. Jin GY, Lynch D, Chawla A et al. Interstitial lung abnormalities in a CT lung cancer screening population: prevalence and progression rate. *Radiology* 2013; 268(2): 563-571. <https://doi.org/10.1148/radiol.13120816>.
135. Kovalchik SA, Tammemagi M, Berg CD et al. Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung-cancer death. *N Engl J Med* 2013; 369(3): 245-254. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1301851>.
136. Kruger R, Flynn MJ, Judy PF et al. Effective dose assessment for participants in the National Lung Screening Trial undergoing posteroanterior chest radiographic examinations. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 201(1): 142-146. <https://doi.org/10.2214/ajr.12.9181>.
137. Larke FJ, Kruger RL, Cagnon CH et al. Estimated radiation dose associated with low-dose chest CT of average-size participants in the National Lung Screening Trial. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197(5): 1165-1169. <https://doi.org/10.2214/ajr.11.6533>.
138. Marcus PM, Doria-Rose VP, Gareen IF et al. Did death certificates and a death review process agree on lung cancer cause of death in the National Lung Screening Trial? *Clin Trials* 2016; 13(4): 434-438. <https://doi.org/10.1177/1740774516638345>.
139. National Lung Screening Trial Research Team. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368(21): 1980-1991. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209120>.
140. Park ER, Gareen IF, Jain A et al. Examining whether lung screening changes risk perceptions; National Lung Screening Trial participants at 1-year follow-up. *Cancer* 2013; 119(7): 1306-1313. <https://doi.org/10.1002/cncr.27925>.
141. Patz EF Jr, Greco E, Gatsonis C et al. Lung cancer incidence and mortality in National Lung Screening Trial participants who underwent low-dose CT prevalence screening; a retrospective cohort analysis of a randomised, multicentre, diagnostic screening trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(5): 590-599. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00621-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00621-x).
142. Patz EF Jr, Pinsky P, Gatsonis C et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern Med* 2014; 174(2): 269-274. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.12738>.

143. Pinsky PF, Church TR, Izmirlian G, Kramer BS. The National Lung Screening Trial: results stratified by demographics, smoking history, and lung cancer histology. *Cancer* 2013; 119(22): 3976-3983. <https://doi.org/10.1002/cncr.28326>.
144. Pinsky PF, Gierada DS, Black W et al. Performance of Lung-RADS in the National Lung Screening Trial: a retrospective assessment. *Ann Intern Med* 2015; 162(7): 485-491. <https://doi.org/10.7326/m14-2086>.
145. Pinsky PF, Gierada DS, Hocking W et al. National Lung Screening Trial findings by age: Medicare-eligible versus under-65 population. *Ann Intern Med* 2014; 161(9): 627-633. <https://doi.org/10.7326/m14-1484>.
146. Pinsky PF, Gierada DS, Nath H et al. ROC curves for low-dose CT in the National Lung Screening Trial. *J Med Screen* 2013; 20(3): 165-168. <https://doi.org/10.1177/0969141313500666>.
147. Pinsky PF, Gierada DS, Nath PH et al. National Lung Screening Trial: variability in nodule detection rates in chest CT studies. *Radiology* 2013; 268(3): 865-873. <https://doi.org/10.1148/radiol.13121530>.
148. Pinsky PF, Nath PH, Gierada DS et al. Short- and long-term lung cancer risk associated with noncalcified nodules observed on low-dose CT. *Cancer Prev Res (Phila)* 2014; 7(12): 1179-1185. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.capr-13-0438>.
149. Tammemägi MC, Berg CD, Riley TL et al. Impact of lung cancer screening results on smoking cessation. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106(6): dju084. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju084>.
150. Tanner NT, Gebregziabher M, Hughes Halbert C et al. Racial differences in outcomes within the National Lung Screening Trial: implications for widespread implementation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(2): 200-208. <https://doi.org/10.1164/rccm.201502-0259OC>.
151. Tanner NT, Kanodra NM, Gebregziabher M et al. The association between smoking abstinence and mortality in the National Lung Screening Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(5): 534-541. <https://doi.org/10.1164/rccm.201507-1420OC>.
152. Yip R, Henschke CI, Yankelevitz DF, Smith JP. CT screening for lung cancer: alternative definitions of positive test result based on the National Lung Screening Trial and International Early Lung Cancer Action Program databases. *Radiology* 2014; 273(2): 591-596. <https://doi.org/10.1148/radiol.14132950>.
153. Yip R, Yankelevitz DF, Hu M et al. Lung cancer deaths in the National Lung Screening Trial attributed to nonsolid nodules. *Radiology* 2016; 281(2): 589-596. <https://doi.org/10.1148/radiol.2016152333>.

154. Young RP, Duan F, Chiles C et al. Airflow limitation and histology shift in the National Lung Screening Trial: the NLST-ACRIN cohort substudy. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(9): 1060-1067. <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-0894OC>.
155. Abdel-Rahman O. Impact of current versus former smoking status on the outcomes of non-metastatic non-small cell lung cancer treated with upfront surgery; findings from the National Lung Screening Trial. *Expert Rev Respir Med* 2019; 13(6): 585-591. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1615887>.
156. Balekian AA, Wisnivesky JP, Gould MK. Surgical disparities among patients with stage I lung cancer in the National Lung Screening Trial. *Chest* 2019; 155(1): 44-52. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.07.011>.
157. Brown D, Zingone A, Yu Y et al. Relationship between circulating inflammation proteins and lung cancer diagnosis in the National Lung Screening Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019; 28(1): 110-118. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-18-0598>.
158. Cherezov D, Hawkins SH, Goldgof DB et al. Delta radiomic features improve prediction for lung cancer incidence; a nested case-control analysis of the National Lung Screening Trial. *Cancer Med* 2018; 7(12): 6340-6356. <https://doi.org/10.1002/cam4.1852>.
159. De-Torres JP, Wisnivesky JP, Bastarrika G et al. The prevalence of obstructive lung disease in a lung cancer screening cohort; analysis of the National Lung Screening Trial; American College of Radiology Image Network Cohort. *Ann Am Thorac Soc* 2019; 16(5): 641-644. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201811-817RL>.
160. Gallardo-Estrella L, Pompe E, De Jong PA et al. Normalized emphysema scores on low dose CT; validation as an imaging biomarker for mortality. *PLoS One* 2017; 12(12): e0188902. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188902>.
161. Gierada DS, Pinsky PF, Duan F et al. Interval lung cancer after a negative CT screening examination; CT findings and outcomes in National Lung Screening Trial participants. *Eur Radiol* 2017; 27(8): 3249-3256. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4705-8>.
162. Gu F, Cheung LC, Freedman ND et al. Potential impact of including time to first cigarette in risk models for selecting ever-smokers for lung cancer screening. *J Thorac Oncol* 2017; 12(11): 1646-1653. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.08.001>.
163. Hopkins RJ, Duan F, Chiles C et al. Reduced expiratory flow rate among heavy smokers increases lung cancer risk; results from the National Lung Screening Trial; American College of Radiology Imaging Network Cohort. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14(3): 392-402. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201609-741OC>.
164. Iaccarino JM, Silvestri GA, Wiener RS. Patient-level trajectories and outcomes after low-dose CT screening in the National Lung Screening Trial. *Chest* 2019; 156(5): 965-971. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.06.016>.

165. Kamel MK, Lee B, Harrison S et al. Do the surgical results in the National Lung Screening Trial reflect modern thoracic surgical practice? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019; 157(5): 2038-2046.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.11.139>.
166. Kumar V, Cohen JT, Van Klaveren D et al. Risk-targeted lung cancer screening; a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2018; 168(3): 161-169. <https://doi.org/10.7326/M17-1401>.
167. Lee C, Flynn MJ, Judy PF et al. Body size-specific organ and effective doses of chest CT screening examinations of the National Lung Screening Trial. *AJR Am J Roentgenol* 2017; 208(5): 1082-1088. <https://doi.org/10.2214/AJR.16.16979>.
168. Li Q, Balagurunathan Y, Liu Y et al. Comparison between radiological semantic features and Lung-RADS in predicting malignancy of screen-detected lung nodules in the National Lung Screening Trial. *Clin Lung Cancer* 2018; 19(2): 148-156.e3. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.10.002>.
169. Liu Y, Wang H, Li Q et al. Radiologic features of small pulmonary nodules and lung cancer risk in the National Lung Screening Trial; a nested case-control study. *Radiology* 2018; 286(1): 298-306. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017161458>.
170. Lu H, Mu W, Balagurunathan Y et al. Multi-window CT based Radiomic signatures in differentiating indolent versus aggressive lung cancers in the National Lung Screening Trial; a retrospective study. *Cancer Imaging* 2019; 19(1): 45. <https://doi.org/10.1186/s40644-019-0232-6>.
171. National Lung Screening Trial Research Team. Lung cancer incidence and mortality with extended follow-up in the National Lung Screening Trial. *J Thorac Oncol* 2019; 14(10): 1732-1742. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.05.044>.
172. Nguyen XV, Davies L, Eastwood JD, Hoang JK. Extrapulmonary findings and malignancies in participants screened with chest CT in the National Lung Screening Trial. *J Am Coll Radiol* 2017; 14(3): 324-330. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2016.09.044>.
173. Pinsky PF, Bellinger CR, Miller DP Jr. False-positive screens and lung cancer risk in the National Lung Screening Trial; implications for shared decision-making. *J Med Screen* 2018; 25(2): 110-112. <https://doi.org/10.1177/0969141317727771>.
174. Pinsky PF, Gierada DS, Nath PH, Munden R. Lung cancer risk associated with new solid nodules in the National Lung Screening Trial. *AJR Am J Roentgenol* 2017; 209(5): 1009-1014. <https://doi.org/10.2214/AJR.17.18252>.
175. Pompe E, De Jong PA, Lynch DA et al. Computed tomographic findings in subjects who died from respiratory disease in the National Lung Screening Trial. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601814. <https://doi.org/10.1183/13993003.01814-2016>.

176. Robbins HA, Katki HA, Cheung LC et al. Insights for management of ground-glass opacities from the National Lung Screening Trial. *J Thorac Oncol* 2019; 14(9): 1662-1665. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.05.012>.
177. Rojewski AM, Tanner NT, Dai L et al. Tobacco dependence predicts higher lung cancer and mortality rates and lower rates of smoking cessation in the National Lung Screening Trial. *Chest* 2018; 154(1): 110-118. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.04.016>.
178. Sonavane SK, Pinsky P, Watts J Jr et al. The relationship of cancer characteristics and patient outcome with time to lung cancer diagnosis after an abnormal screening CT. *Eur Radiol* 2017; 27(12): 5113-5118. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-4886-9>.
179. Thomas A, Pattanayak P, Szabo E, Pinsky P. Characteristics and outcomes of small cell lung cancer detected by CT screening. *Chest* 2018; 154(6): 1284-1290. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.07.029>.
180. Wong JYY, Bassig BA, Seow WJ et al. Lung cancer risk in welders and foundry workers with a history of heavy smoking in the USA: the National Lung Screening Trial. *Occup Environ Med* 2017; 74(6): 440-448. <https://doi.org/10.1136/oemed-2016-104168>.
181. Yip R, Henschke CI, Xu DM et al. Lung cancers manifesting as part-solid nodules in the National Lung Screening Trial. *AJR Am J Roentgenol* 2017; 208(5): 1011-1021. <https://doi.org/10.2214/AJR.16.16930>.
182. Zhu J, Nelson K, Toth J, Muscat JE. Nicotine dependence as an independent risk factor for atherosclerosis in the National Lung Screening Trial. *BMC Public Health* 2019; 19(1): 103. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6419-8>.
183. National Lung Screening Trial Research Team. The National Lung Screening Trial; overview and study design. *Radiology* 2011; 258(1): 243-253. <https://doi.org/10.1148/radiol.10091808>.
184. Bahl M. Incidental thyroid nodules in the National Lung Screening Trial; estimation of prevalence, malignancy rate, and strategy for workup. *Acad Radiol* 2018; 25(9): 1152-1155. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2018.02.016>.
185. De-Torres JP, Wisnivesky JP, Bastarrika G et al. Exploring the impact of lung cancer screening on lung cancer mortality of smokers with obstructive lung disease; analysis of the NLST-ACRIN Cohort. *Arch Bronconeumol* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.03.023>.
186. Gareen IF, Black WC, Tosteson TD et al. Medical care costs were similar across the low-dose computed tomography and chest x-ray arms of the National Lung Screening Trial despite different rates of significant incidental findings. *Med Care* 2018; 56(5): 403-409. <https://doi.org/10.1097/MLR.0000000000000900>.

187. Hammer MM, Palazzo LL, Kong CY, Hunsaker AR. Cancer risk in subsolid nodules in the National Lung Screening Trial. *Radiology* 2019; 293(2): 441-448.
<https://doi.org/10.1148/radiol.2019190905>.
188. Kaminsky DA, Daphtary N, Estepar RSJ et al. Ventilation heterogeneity and its association with nodule formation among participants in the National Lung Screening Trial; a preliminary investigation. *Acad Radiol* 2020; 27(5): 630-635.
<https://doi.org/10.1016/j.acra.2019.07.024>.
189. Kaufman AR, Dwyer LA, Land SR et al. Smoking-related health beliefs and smoking behavior in the National Lung Screening Trial. *Addict Behav* 2018; 84: 27-32.
<https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.03.015>.
190. Loomans-Kropp HA, Dunn BK, Kramer BS, Pinsky P. Thyroid incidentalomas in association with low-dose computed tomography in the National Lung Screening Trial. *Am J Epidemiol* 2020; 189(1): 27-33. <https://doi.org/10.1093/aje/kwz219>.
191. Munden RF, Chiles C, Boiselle PM et al. Micronodules detected on computed tomography during the National Lung Screening Trial; prevalence and relation to positive studies and lung cancer. *J Thorac Oncol* 2019; 14(9): 1538-1546.
<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.05.045>.
192. Schreuder A, Jacobs C, Gallardo-Estrella L et al. Predicting all-cause and lung cancer mortality using emphysema score progression rate between baseline and follow-up chest CT images; a comparison of risk model performances. *PLoS One* 2019; 14(2): e0212756.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212756>.
193. Tanner NT, Thomas NA, Ward R et al. Association of cigarette type with lung cancer incidence and mortality; secondary analysis of the National Lung Screening Trial. *JAMA Intern Med* 2019; 179(12): 1710-1712. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.3487>.
194. Wang S, Chen A, Yang L et al. Comprehensive analysis of lung cancer pathology images to discover tumor shape and boundary features that predict survival outcome. *Sci Rep* 2018; 8(1): 10393. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27707-4>.
195. Warkentin MT, Tammemagi MC, Freedman MT et al. Factors associated with small aggressive non-small cell lung cancers in the National Lung Screening Trial; a validation study. *JNCI Cancer Spectrum* 2018; 2(1): pkx010. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkx010>.
196. White CS, Dharaiya E, Dalal S et al. Vancouver Risk Calculator compared with ACR Lung-RADS in predicting malignancy: analysis of the National Lung Screening Trial. *Radiology* 2019; 291(1): 205-211. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018181050>.
197. Whittaker Brown SA, Padilla M, Mhango G et al. Interstitial lung abnormalities and lung cancer risk in the National Lung Screening Trial. *Chest* 2019; 156(6): 1195-1203.
<https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.06.041>.

198. Yong PC, Sigel K, De-Torres JP et al. The effect of radiographic emphysema in assessing lung cancer risk. *Thorax* 2019; 74(9): 858-864. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212457>.
199. National Cancer Institute. National Lung Screening Trial (NLST) screening (NLST): study details [online]. 2014 [Zugriff: 06.11.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00047385>.
200. National Cancer Institute. National Lung Screening Trial (NLST) screening (NLST); study results [online]. 2014 [Zugriff: 06.11.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/results/NCT00047385>.
201. Royal Liverpool & Broadgreen University Hospital Trust. UK Lung Cancer Screening Pilot Trial (UKLS) [online]. 2021 [Zugriff: 06.11.2019]. URL: <http://www.isrctn.com/ISRCTN78513845>.
202. Gonzalez Maldonado S, Motsch E, Trotter A et al. Overdiagnosis in lung cancer screening; Estimates from the German Lung Cancer Screening Intervention Trial. *Int J Cancer* 2021; 148(5): 1097-1105. <https://doi.org/10.1002/ijc.33295>.
203. Young RP, Ward RC, Scott RJ et al. Airflow limitation and mortality during cancer screening in the National Lung Screening Trial: why quantifying airflow limitation matters. *Thorax* 2023; 78(7): 690-697. <https://doi.org/10.1136/thorax-2022-219334>.
204. Lin MY, Liu T, Gatsonis C et al. Utilization of Diagnostic Procedures After Lung Cancer Screening in the National Lung Screening Trial. *J Am Coll Radiol* 2023; 20(10): 1022-1030. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2023.03.021>.
205. Kamel MK, Kariyawasam S, Stiles B. Overestimation of screening-related complications in the National Lung Screening Trial. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery* 2023; 166(2): 336-344.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2022.10.051>.
206. Gierada DS, Pinsky PF. Survival Following Detection of Stage I Lung Cancer by Screening in the National Lung Screening Trial. *Chest* 2021; 159(2): 862-869. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.2048>.
207. National Cancer Center, National Clinical Research Center for Cancer, Cancer Hospital et al. China national cancer early screening trial; lung and colorectal cancer [online]. 2023 [Zugriff: 16.07.2020]. URL: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=42159>.
208. JECS Study Group. The Japanese randomized trial for evaluating the efficacy of low-dose thoracic CT screening for lung cancer [online]. 2024 [Zugriff: 28.07.2020]. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000006988.

209. Sagawa M, Nakayama T, Tanaka M et al. A randomized controlled trial on the efficacy of thoracic CT screening for lung cancer in non-smokers and smokers of <30 pack-years aged 50-64 years (JECS study); research design. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42(12): 1219-1221. <https://doi.org/10.1093/jjco/hys157>.
210. Medical Research Council. UKCCCR pilot of lung cancer screening using spiral CT [online]. 2016 [Zugriff: 06.11.2019]. URL: <http://www.isrctn.com/ISRCTN58557945>.
211. Jewish Hospital and St. Mary's Healthcare. Chest X-ray or chest CT scan in patients at high risk of developing lung cancer; study details [online]. 2009 [Zugriff: 28.06.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006087>.
212. Shanghai Chest Hospital. Early stage lung cancer screening with low-dose computed tomographic; study details [online]. 2016 [Zugriff: 28.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02898441>.
213. University of Leeds. The Yorkshire Lung Screening Trial [online]. 2024 [Zugriff: 28.07.2020]. URL: <http://www.isrctn.com/ISRCTN42704678>.
214. Crosbie PA, Gabe R, Simmonds I et al. Yorkshire Lung Screening Trial (YLST); protocol for a randomised controlled trial to evaluate invitation to community-based low-dose CT screening for lung cancer versus usual care in a targeted population at risk. *BMJ Open* 2020; 10(9): e037075. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-037075>.
215. ErasmusMc. 4-IN THE LUNG RUN; towards INdividually tailored INvitations, screening INtervals, and INtegrated co-morbidity reducing strategies in lung cancer screening [online]. [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://onderzoekmetmensen.nl/en/node/27422/pdf>.
216. Kaiser Permanente. The Watch the Spot Trial (WTS) [online]. 2023 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02623712>.
217. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
218. Bonney A, Malouf R, Marchal C et al. Impact of low-dose computed tomography (LDCT) screening on lung cancer-related mortality. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 8: CD013829. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013829.pub2>.
219. Deutsche Krebsgesellschaft. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms [online]. 2023 [Zugriff: 05.12.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLI_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2023-07.pdf.
220. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; Version 3.0; AWMF-Registernummer: 020-007OL; Langversion [online]. 2024 [Zugriff: 17.04.2024]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>.

221. Blum TG, Vogel-Claussen J, Andreas S et al. Positionspapier zur Implementierung eines nationalen organisierten Programms in Deutschland zur Früherkennung von Lungenkrebs in Risikopopulationen mittels Low-dose-CT-Screening inklusive Management von abklärungsbedürftigen Screeningbefunden; Supplement. Pneumologie 2023. <https://doi.org/10.1055/a-2175-4580>.
222. UK National Screening Committee. Adult screening programme; Lung cancer [online]. 2022 [Zugriff: 22.03.2024]. URL: <https://view-health-screening-recommendations.service.gov.uk/lung-cancer/>.
223. National Health Services. Lung health checks [online]. 2023 [Zugriff: 22.03.2024]. URL: <https://www.nhs.uk/conditions/lung-health-checks/>.
224. National Health Services. Rolling out targeted lung health checks [online]. 2024 [Zugriff: 22.03.2024]. URL: <https://www.england.nhs.uk/blog/rolling-out-targeted-lung-health-checks/>.
225. Vansteenkiste J, Crino L, Doms C et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014; 25(8): 1462-1474. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu089>.
226. US Preventive Services Task Force, Krist AH, Davidson KW et al. Screening for Lung Cancer; US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA 2021; 325(10): 962-970. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.1117>.
227. US Preventive Services Task Force. Lung Cancer; Screening [online]. 2021 [Zugriff: 22.03.2024]. URL: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/home/getfilebytoken/WN7F3WW6RQFDkHay87a3Dx>.
228. American Cancer Society. Lung Cancer Screening Guidelines [online]. 2024 [Zugriff: 22.03.2024]. URL: <https://www.cancer.org/health-care-professionals/american-cancer-society-prevention-early-detection-guidelines/lung-cancer-screening-guidelines.html>.
229. Wood DE, Kazerooni EA, Aberle D et al. NCCN Guidelines(R) Insights: Lung Cancer Screening, Version 1.2022. J Natl Compr Canc Netw 2022; 20(7): 754-764. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0036>.
230. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for lung cancer. CMAJ 2016; 188(6): 425-432. <https://doi.org/10.1503/cmaj.151421>.
231. Vogel-Claussen J, Blum TG, Andreas S et al. [Statement paper on the implementation of a national organized program in Germany for the early detection of lung cancer in risk populations using low-dose CT screening including management of screening findings]. Rofo 2023. <https://doi.org/10.1055/a-2178-2846>.

232. Lancaster HL, Heuvelmans MA, Oudkerk M. Low-dose computed tomography lung cancer screening; Clinical evidence and implementation research. *J Intern Med* 2022; 292(1): 68-80. <https://doi.org/10.1111/joim.13480>.
233. Vogel-Claussen J, Lasch F, Bollmann BA et al. Design and Rationale of the HANSE Study: A Holistic German Lung Cancer Screening Trial Using Low-Dose Computed Tomography. *Rofo* 2022; 194(12): 1333-1345. <https://doi.org/10.1055/a-1853-8291>.
234. Liao W, Coupland CAC, Burchardt J et al. Predicting the future risk of lung cancer: development, and internal and external validation of the CanPredict (lung) model in 19.67 million people and evaluation of model performance against seven other risk prediction models. *Lancet Respir Med* 2023; 11(8): 685-697. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00050-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00050-4).
235. van der Aalst CM, Ten Haaf K, de Koning HJ. Implementation of lung cancer screening: what are the main issues? *Transl Lung Cancer Res* 2021; 10(2): 1050-1063. <https://doi.org/10.21037/tlcr-20-985>.
236. Moldovanu D, de Koning HJ, van der Aalst CM. Lung cancer screening and smoking cessation efforts. *Translational Lung Cancer Research* 2021; 10(2): 1099-1109. <https://doi.org/10.21037/tlcr-20-899>.
237. Pastorino U, Boffi R, Marchian A et al. Stopping Smoking Reduces Mortality in Low-Dose Computed Tomography (LDCT) Screening Volunteers. *J Thorac Oncol* 2015; 10(9): S796-S797.
238. Williams PJ, Philip KEJ, Gill NK et al. Immediate, Remote Smoking Cessation Intervention in Participants Undergoing a Targeted Lung Health Check: Quit Smoking Lung Health Intervention Trial, a Randomized Controlled Trial. *Chest* 2023; 163(2): 455-463. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.06.048>.
239. Karachaliou N, Sosa AE, Rosell R. Annual or biennial lung cancer CT screening? *J Thorac Dis* 2016; 8(9): 2424-2426. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.09.20>.
240. Blum TG, Vogel-Claussen J, Andreas S et al. Positionspapier zur Implementierung eines nationalen organisierten Programms in Deutschland zur Früherkennung von Lungenkrebs in Risikopopulationen mittels Low-dose-CT-Screening inklusive Management von abklärungsbedürftigen Screeningbefunden. *Pneumologie* 2024; 78(1): 15-34. <https://doi.org/10.1055/a-2175-4580>.
241. Khawaja A, Bartholmai BJ, Rajagopalan S et al. Do we need to see to believe?-radiomics for lung nodule classification and lung cancer risk stratification. *J Thorac Dis* 2020; 12(6): 3303-3316. <https://doi.org/10.21037/jtd.2020.03.105>.
242. Li C, Wang H, Jiang Y et al. Advances in lung cancer screening and early detection. *Cancer Biol Med* 2022; 19(5): 591-608. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2021.0690>.

243. Tringali G, Milanese G, Ledda RE et al. Lung Cancer Screening; Evidence, Risks, and Opportunities for Implementation. *Rofo* 2021; 193(10): 1153-1161. <https://doi.org/10.1055/a-1382-8648>.
244. van den Broek D, Groen HJM. Screening approaches for lung cancer by blood-based biomarkers: Challenges and opportunities. *Tumour Biol* 2023. <https://doi.org/10.3233/TUB-230004>.
245. European Institute for Biomedical Imaging Research. SOLACE [online]. 2024 [Zugriff: 02.05.2024]. URL: <https://www.eibir.org/projects/solace/>.
246. Blum T, Samaržija M, Mathonier C. Strengthening the screening of Lung Cancer in Europe; D3.1 – Report on state of play about Lung Cancer Screening in member states and EEA countries and related needs [unveröffentlicht]. 2023.
247. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
248. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>.

A6 Studienlisten

A6.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Bonney A, Malouf R, Marchal C et al. Impact of low-dose computed tomography (LDCT) screening on lung cancer-related mortality. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 8: CD013829. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013829.pub2>.
2. Bretthauer M, Wieszczy P, Loberg M et al. Estimated Lifetime Gained With Cancer Screening Tests: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med* 2023; 183(11): 1196-1203. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.3798>.
3. Li M, Zhang L, Charvat H et al. The influence of postscreening follow-up time and participant characteristics on estimates of overdiagnosis from lung cancer screening trials. *Int J Cancer* 2022; 151(9): 1491-1501. <https://doi.org/10.1002/ijc.34167>.
4. Moldovanu D, de Koning HJ, van der Aalst CM. Lung cancer screening and smoking cessation efforts. *Translational Lung Cancer Research* 2021; 10(2): 1099-1109. <https://doi.org/10.21037/tlcr-20-899>.

A6.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche

Nicht E2

1. Guisier F, Deslee G, Birembaut P et al. Endoscopic follow-up of low-grade precancerous bronchial lesions in high-risk patients: long-term results of the SELEPREBB randomised multicentre trial. *Eur Respir J* 2022; 60(3). <https://doi.org/10.1183/13993003.01946-2021>.
2. Hancox J, Ayling K, Bedford L et al. Psychological impact of lung cancer screening using a novel antibody blood test followed by imaging: the ECLS randomized controlled trial. *J Public Health* 2023; 45(2): e275-e284. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdac032>.

Nicht E4

1. Baggett TP, Barbosa Teixeira J, Rodriguez EC et al. Patient navigation to promote lung cancer screening in a community health center for people experiencing homelessness: Protocol for a pragmatic randomized controlled trial. *Contemp Clin Trials* 2022; 113: 106666. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2021.106666>.
2. Chetan MR, Dowson N, Price NW et al. Developing an understanding of artificial intelligence lung nodule risk prediction using insights from the Brock model. *Eur Radiol* 2022; 32(8): 5330-5338. <https://doi.org/10.1007/s00330-022-08635-4>.
3. Crosbie PA, Gabe R, Simmonds I et al. Yorkshire Lung Screening Trial (YLST): protocol for a randomised controlled trial to evaluate invitation to community-based low-dose CT screening for lung cancer versus usual care in a targeted population at risk. *BMJ Open* 2020; 10(9): e037075. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-037075>.

4. Crosbie PAJ, Gabe R, Simmonds I et al. Participation in community-based lung cancer screening: the Yorkshire Lung Screening Trial. *Eur Respir J* 2022; 60(5).
<https://doi.org/10.1183/13993003.00483-2022>.
5. Haas JS, Atlas SJ, Wright A et al. Multilevel follow-up of cancer screening (mFOCUS): Protocol for a multilevel intervention to improve the follow-up of abnormal cancer screening test results. *Contemp Clin Trials* 2021; 109(no pagination): 106533.
<https://doi.org/10.1016/j.cct.2021.106533>.
6. Nam JG, Hwang EJ, Kim J et al. AI Improves Nodule Detection on Chest Radiographs in a Health Screening Population: A Randomized Controlled Trial. *Radiology* 2023; 307(2): e221894. <https://doi.org/10.1148/radiol.221894>.
7. Quaife SL, Ruparel M, Dickson JL et al. Lung screen uptake trial (LSUT): Randomized controlled clinical trial testing targeted invitation materials. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201(8): 965-975. <https://doi.org/10.1164/rccm.201905-0946oc>.
8. Rong F, Shi R, Hu L et al. Low-dose computed tomography for lung cancer screening in Anhui, China: A randomized controlled trial. *Front Oncol* 2022; 12: 1059999.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1059999>.
9. Vogel-Claussen J, Lasch F, Bollmann BA et al. Design and Rationale of the HANSE Study: A Holistic German Lung Cancer Screening Trial Using Low-Dose Computed Tomography. *Rofo* 2022; 194(12): 1333-1345. <https://doi.org/10.1055/a-1853-8291>.

Nicht E5

1. Alali AA. Level of Education Matters in Regard to Participants' Compliance With Screening in the National Lung Screening Trial. *J Thorac Imaging* 2024; 39(1): W1-W4.
<https://doi.org/10.1097/rti.0000000000000741>.
2. Behar Harpaz S, Weber MF, Wade S et al. Updated cost-effectiveness analysis of lung cancer screening for Australia, capturing differences in the health economic impact of NELSON and NLST outcomes. *Br J Cancer* 2023; 128(1): 91-101.
<https://doi.org/10.1038/s41416-022-02026-8>.
3. Carlsson A, Nair V, Luttgren M. Erratum (Circulating Tumor Microemboli Diagnostics for Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer (2014) 9(8) (1111-1119), (S1556086415306419), (10.1097/JTO.0000000000000235)). *J Thorac Oncol* 2020.
<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.09.003>.
4. Damhus CS, Quentin JG, Malmqvist J et al. Psychosocial consequences of a three-month follow-up after receiving an abnormal lung cancer CT-screening result: A longitudinal survey. *Lung Cancer* 2021; 155: 46-52. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.03.003>.

5. Du Y, Li Q, Sidorenkov G et al. Computed Tomography Screening for Early Lung Cancer, COPD and Cardiovascular Disease in Shanghai: rationale and Design of a Population-based Comparative Study. *Acad Radiol* 2021; 28(1): 36-45.
<https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.01.020>.
6. Durham DD, Croswell JM, Marcus PM. Do competing causes of mortality contribute to overdiagnosis in lung cancer screening? *Lung Cancer* 2021; 153: 21-24.
<https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.12.031>.
7. Emmerick ICM, Uy K, Guiab K et al. Impact of the National Lung Screening Trial (NLST) publication and Medicare Lung cancer screening payment on lung cancer incidence rates: An interrupted time series analysis. *Journal of Cancer Policy* 2022; 31: 100318.
<https://doi.org/10.1016/j.jcpo.2021.100318>.
8. Garcia-Uceda A, Selvan R, Saghir Z et al. Automatic airway segmentation from computed tomography using robust and efficient 3-D convolutional neural networks. *Sci Rep* 2021; 11(1): 16001. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95364-1>.
9. Gareen IF, Gutman R, Sicks J et al. Significant Incidental Findings in the National Lung Screening Trial. *JAMA Intern Med* 2023; 183(7): 677-684.
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.1116>.
10. Gonzalez Maldonado S, Hynes LC, Motsch E et al. Validation of multivariable lung cancer risk prediction models for the personalized assignment of optimal screening frequency: a retrospective analysis of data from the German Lung Cancer Screening Intervention Trial (LUSI). *Translational Lung Cancer Research* 2021; 10(3): 1305-1317.
<https://doi.org/10.21037/tlcr-20-1173>.
11. Hammer MM, Byrne SC. Cancer Risk in Nodules Detected at Follow-Up Lung Cancer Screening CT. *Am J Roentgenol* 2022; 218(4): 634-641. <https://doi.org/10.2214/ajr.21.26927>.
12. Han DH, Duan F, Wu Y et al. Clinical Significance of Lung-RADS Category 3 Lesions in the National Lung Screening Trial. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2021; 16(7): 1118-1126.
<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.02.025>.
13. Kaaks R, Christodoulou E, Motsch E et al. Lung function impairment in the German Lung Cancer Screening Intervention Study (LUSI): prevalence, symptoms, and associations with lung cancer risk, tumor histology and all-cause mortality. *Translational Lung Cancer Research* 2022; 11(9): 1896-1911. <https://doi.org/10.21037/tlcr-22-63>.
14. Kwee A, Luijk B, de Jong PA et al. Bronchiectasis is associated with lower lung function in lung cancer screening participants. *Eur Radiol* 2023. <https://doi.org/10.1007/s00330-023-10361-4>.

15. Liu R, Perez A, Wu D. Estimation of Lead Time via Low-Dose CT in the National Lung Screening Trial. *Journal Of Healthcare Informatics Research* 2018; 2(4): 353-366. <https://doi.org/10.1007/s41666-018-0027-8>.
16. Mascalchi M, Puliti D, Romei C et al. Moderate-severe coronary calcification predicts long-term cardiovascular death in CT lung cancer screening: The ITALUNG trial. *Eur J Radiol* 2021; 145: 110040. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2021.110040>.
17. Mascalchi M, Romei C, Marzi C et al. Pulmonary emphysema and coronary artery calcifications at baseline LDCT and long-term mortality in smokers and former smokers of the ITALUNG screening trial. *Eur Radiol* 2023; 33(5): 3115-3123. <https://doi.org/10.1007/s00330-023-09504-4>.
18. Pastorino U, Boeri M, Sestini S et al. Baseline computed tomography screening and blood microRNA predict lung cancer risk and define adequate intervals in the BioMILD trial. *Ann Oncol* 2022; 33(4): 395-405. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.01.008>.
19. Pinsky PF, Lynch DA, Gierada DS. Incidental Findings on Low-Dose CT Scan Lung Cancer Screenings and Deaths From Respiratory Diseases. *Chest* 2022; 161(4): 1092-1100. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.11.015>.
20. Prosper AE, Inoue K, Brown K et al. Association of Inclusion of More Black Individuals in Lung Cancer Screening With Reduced Mortality. *JAMA Network Open* 2021; 4(8): e2119629. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.19629>.
21. Ruggirello M, Valsecchi C, Ledda RE et al. Long-term outcomes of lung cancer screening in males and females. *Lung Cancer* 2023; 185: 107387. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2023.107387>.
22. Ruparel M, Quaife SL, Dickson JL et al. Lung Screen Uptake Trial: results from a single lung cancer screening round. *Thorax* 2020; 75(10): 908-912. <https://doi.org/10.1136/thoraxinl-2020-214703>.
23. Sabia F, Balbi M, Ledda RE et al. Predictive value of automated coronary calcium scoring in lung cancer screening with low dose computed tomography. *medRxiv* 2022. <https://doi.org/10.1101/2022.06.13.22276338>.
24. Sabia F, Balbi M, Ledda RE et al. Fully automated calcium scoring predicts all-cause mortality at 12 years in the MILD lung cancer screening trial. *PLoS One* 2023; 18(5): e0285593. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0285593>.
25. Sidorenkov G, Stadhouders R, Jacobs C et al. Multi-source data approach for personalized outcome prediction in lung cancer screening: update from the NELSON trial. *Eur J Epidemiol* 2023; 38(4): 445-454. <https://doi.org/10.1007/s10654-023-00975-9>.

26. Upperton S, Beirne P, Bhartia B et al. Diagnoses and treatments for participants with interstitial lung abnormalities detected in the Yorkshire Lung Screening Trial. *BMJ open respiratory research* 2023; 10(1). <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2022-001490>.

27. Usher-Smith JA, Godoy A, Burge SW et al. The Yorkshire Kidney Screening Trial (YKST): protocol for a feasibility study of adding non-contrast abdominal CT scanning to screen for kidney cancer and other abdominal pathology within a trial of community-based CT screening for lung cancer. *BMJ Open* 2022; 12(9): e063018. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-063018>.

Nicht E7

1. In the published article titled "New Fissure-attached Nodules in Lung Cancer Screening: A Brief Report from The NELSON Study", *J Thorac Oncol* 2019 Jan;15(1):125-129. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2023. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.07.010>.

2. Lindholt JS, Sogaard R, Kennedy MP et al. Lung-cancer screening and the NELSON trial. *N Engl J Med* 2020; 382(22): 2164. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004224>.

3. Mascalchi M, Picozzi G, Puliti D et al. Lung Cancer Screening with Low-Dose CT: What We Have Learned in Two Decades of ITALUNG and What Is Yet to Be Addressed. *Diagnostics* 2023; 13(13). <https://doi.org/10.3390/diagnostics13132197>.

4. Morgan H, O'Dowd EL, Nair A, Baldwin DR. New fissure-attached nodules in lung cancer screening: more practical implications from the NELSON study? *Translational Lung Cancer Research* 2020; 9(5): 2161-2164. <https://doi.org/10.21037/tlcr-20-586>.

5. Proctor S, Francois Clark E, Greco K et al. Improving Lung Cancer Service Delivery - Virtual Lung Nodule Clinics Are Feasible and Cost-effective. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 207(1). <https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2023.A110>.

6. Watermann I, Reck M. NELSON study: CT screening reduces lung cancer mortality. [German]. *Pneumologie* 2020; 17(3): 197-198. <https://doi.org/10.1007/s10405-020-00318-5>.

7. Young RP, Scott RJ, Duan F et al. Lung cancer-specific mortality reduction with CT screening sub-grouped according to spirometry-defined airflow limitation; why high risk smokers with gold 3-4 grade do badly. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203(9). https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2021.203.1_MeetingAbstracts.A1079.

A7 Suchstrategien

A7.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach systematischen Übersichten

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to November 22, 2023

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [247] – High specificity strategy
- Suchzeilen 1 bis 13 aus Snowsill 2018 übernommen [24]

| # | Searches |
|----|---|
| 1 | exp Lung Neoplasms/ |
| 2 | ((lung\$ or bronch\$ or pulmon\$) adj3 (cancer\$ or neopla\$ or tumor\$ or tumour\$ or carcinoma\$ or adenocarcinoma\$ or small cell or squamous)).ti,ab,ot,kw. |
| 3 | (NSLC or NSCLC or SLC or SCLC).ti,ab,ot,kw. |
| 4 | 1 or 2 or 3 |
| 5 | exp Tomography, X-Ray Computed/ |
| 6 | ((CT or CAT) adj3 (scan\$ or screen\$)).ti,ab,ot,kw. |
| 7 | ((computer\$ adj3 tomogra\$) and (scan\$ or screen\$)).ti,ab,ot,kw. |
| 8 | (tomogra\$ or helix or helical or spiral\$ or spiro\$).ti,ab,ot,kw. |
| 9 | 5 or 6 or 7 or 8 |
| 10 | ((low\$ adj3 dos\$) or LDCT).ti,ab,kw,ot. |
| 11 | ((ultralow\$ or ultra-low\$) adj3 dos\$).ti,ab,kw,ot. |
| 12 | (low-dos\$ or ultralow-dos\$).ti,ab,kw,ot. |
| 13 | 10 or 11 or 12 |
| 14 | 4 and 9 and 13 |
| 15 | Cochrane database of systematic reviews.jn. |
| 16 | (search or MEDLINE or systematic review).tw. |
| 17 | meta analysis.pt. |
| 18 | or/15-17 |
| 19 | 14 and 18 |
| 20 | screening*.mp. |
| 21 | 4 and 9 and 18 and 20 |
| 22 | 19 or 21 |

2. International HTA Database

Suchoberfläche: INAHTA

| # | Searches |
|----|--|
| 1 | "Lung Neoplasms"[mhe] |
| 2 | ((lung* or bronch* or pulmon*) AND (cancer* or neopla* or tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or small cell or squamous))[title] OR ((lung* or bronch* or pulmon*) AND (cancer* or neopla* or tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or small cell or squamous))[abs] |
| 3 | #2 OR #1 |
| 4 | "X-Ray Computed"[mhe] |
| 5 | ((CT or CAT) AND (scan* or screen*))[title] OR ((CT or CAT) AND (scan* or screen*))[abs] |
| 6 | ((computer* AND tomogra*) and (scan* or screen*))[title] OR ((computer* AND tomogra*) and (scan* or screen*))[abs] |
| 7 | (tomogra* or helix or helical or spiral* or spiro*)[title] OR (tomogra* or helix or helical or spiral* or spiro*)[abs] |
| 8 | #7 OR #6 OR #5 OR #4 |
| 9 | ((low* AND dos*) OR LDCT)[title] OR ((low* AND dos*) OR LDCT)[abs] |
| 10 | ((ultralow* OR ultra-low*) AND dos*)[title] OR ((ultralow* or ultra-low*) AND dos*)[abs] |
| 11 | (low-dos* or ultralow-dos*)[title] OR (low-dos* or ultralow-dos*)[abs] |
| 12 | #11 OR #10 OR #9 |
| 13 | screen*[title] OR screen*[abs] |
| 14 | #12 AND #8 AND #3 |
| 15 | #13 AND #8 AND #3 |
| 16 | #15 OR #14 |

Suche nach Primärstudien

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to January 09, 2024

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [248] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2023 revision)

| # | Searches |
|---|--|
| 1 | exp Lung Neoplasms/ |
| 2 | (lung adj1 (cancer* or tumo?r* or neoplasm*)).ab,ti. |
| 3 | or/1-2 |
| 4 | exp Tomography, X-Ray Computed/ |
| 5 | (compute* adj3 tomograph*).ab,ti. |

| # | Searches |
|----|--|
| 6 | (ct or ldct).ab,ti. |
| 7 | or/4-6 |
| 8 | Mass Screening/ |
| 9 | Early Detection of Cancer/ |
| 10 | screen*.mp. |
| 11 | or/8-10 |
| 12 | ("Nederlands-Leuvens Longkanker Screenings ONderzoek" or "Dutch-Belgian Randomized Lung Cancer Screening Trial" or NELSON or "Lung Cancer Screening Intervention trial" or LUSI or "National Lung Screening Trial" or NLST or "Lung Screening Study" or LSS or LungSearch or "Multicentric Italian Lung Detection" or MILD or "Italian Lung Cancer Screening Trial" or ITALUNG or "Danish Lung Cancer Screening Trial" or DLCST or "UK Lung Cancer Screening" or UKLS or "Detection And screening of early lung cancer with Novel imaging TEchnology" or DANTE or "4-in-the-lung-run" or "HANSE*").ab,ti,kw. |
| 13 | exp Randomized controlled Trial/ |
| 14 | controlled clinical trial.pt. |
| 15 | (randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab. |
| 16 | drug therapy.fs. |
| 17 | or/13-16 |
| 18 | 17 not (exp animals/ not humans.sh.) |
| 19 | and/3,7,11,18 |
| 20 | and/3,11-12 |
| 21 | or/19-20 |
| 22 | 21 and (english or german or multilingual or undetermined).lg. |
| 23 | 22 and 20200601:3000.(dt). |

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2024 January 09

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Wong [247] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

| # | Searches |
|---|--|
| 1 | exp Lung tumor/ |
| 2 | (lung adj1 (cancer* or tumo?r* or neoplasm*)).ab,ti. |
| 3 | or/1-2 |
| 4 | exp Computer assisted tomography/ |
| 5 | (compute* adj3 tomograph*).ab,ti. |
| 6 | (ct or ldct).ab,ti. |
| 7 | or/4-6 |

| # | Searches |
|----|---|
| 8 | exp Mass screening/ |
| 9 | Early diagnosis/ |
| 10 | screen*.mp. |
| 11 | or/8-10 |
| 12 | ("Niederlands-Leuvens Longkanker Screenings ONderzoek" or "Dutch-Belgian Randomized Lung Cancer Screening Trial" or NELSON or "Lung Cancer Screening Intervention trial" or LUSI or "National Lung Screening Trial" or NLST or "Lung Screening Study" or LSS or LungSearch or "Multicentric Italian Lung Detection" or MILD or "Italian Lung Cancer Screening Trial" or ITALUNG or "Danish Lung Cancer Screening Trial" or DLCST or "UK Lung Cancer Screening" or UKLS or "Detection And screening of early lung cancer with Novel imaging TEchnology" or DANTE or "4-IN-THE-LUNG-RUN" or HANSE*).ab,ti,kw. |
| 13 | (random* or double-blind*).tw. |
| 14 | placebo*.mp. |
| 15 | or/13-14 |
| 16 | 15 not (exp animal/ not exp human/) |
| 17 | and/3,7,11,16 |
| 18 | and/3,11-12 |
| 19 | or/17-18 |
| 20 | 19 not medline.cr. |
| 21 | 20 not (Conference Abstract or Conference Review).pt. |
| 22 | 21 not ((afrikaans or albanian or arabic or armenian or azerbaijani or basque or belorussian or bosnian or bulgarian or catalan or chinese or croatian or czech or danish or dutch or english or esperanto or estonian or finnish or french or gallegan or georgian or german or greek or hebrew or hindi or hungarian or icelandic or indonesian or irish gaelic or italian or japanese or korean or latvian or lithuanian or macedonian or malay or norwegian or persian or polish or polyglot or portuguese or pushto or romanian or russian or scottish gaelic or serbian or slovak or slovene or spanish or swedish or thai or turkish or ukrainian or urdu or uzbek or vietnamese) not (english or german)).lg. |
| 23 | 22 and 20200601:3000.(dc). |

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials Issue 1 of 12, January 2024

| # | Searches |
|---|---|
| 1 | [mh "Lung Neoplasms"] |
| 2 | (lung NEAR/1 (cancer* or tumor* or tumour* or neoplasm*)):ti,ab |
| 3 | #1 or #2 |
| 4 | [mh "Tomography, X-Ray Computed"] |
| 5 | (compute* NEAR/3 tomograph*):ti,ab |
| 6 | (ct or ldct):ti,ab |
| 7 | #4 or #5 or #6 |

| # | Searches |
|----|--|
| 8 | [mh ^"Mass Screening"] |
| 9 | [mh ^"Early Detection of Cancer"] |
| 10 | screen*:ti,ab,kw |
| 11 | #8 or #9 or #10 |
| 12 | ("Niederlands-Leuvens Longkanker Screenings ONderzoek" or "Dutch-Belgian Randomized Lung Cancer Screening Trial" or NELSON or "Lung Cancer Screening Intervention trial" or LUSI or "National Lung Screening Trial" or NLST or "Lung Screening Study" or LSS or LungSearch or "Multicentric Italian Lung Detection" or MILD or "Italian Lung Cancer Screening Trial" or ITALUNG or "Danish Lung Cancer Screening Trial" or DLCST or "UK Lung Cancer Screening" or UKLS or "Detection And screening of early lung cancer with Novel imaging TEchnology" or DANTE or "4-IN-THE-LUNG-RUN" or HANSE*):ab,ti,kw |
| 13 | #3 AND #7 AND #11 |
| 14 | #3 AND #11 AND #12 |
| 15 | #13 or #14 |
| 16 | #15 not (*clinicaltrial*gov* or *trialssearch*who* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so |
| 17 | #16 not ((language next (afn or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown))) |
| 18 | #17 with Publication Year from 2020 to 2023, in Trials |

A7.2 Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

| Suchstrategie |
|--|
| (lung cancer AND (computed tomography OR CT OR LDCT) AND screening)[other terms] |

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

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

| Suchstrategie |
|---|
| lung cancer AND (computed tomography OR CT OR LDCT) |

A8 Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die Beziehungen der externen Sachverständigen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

| Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 |
|----------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Vogel-Claussen, Jens | ja |

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?