Name:	Stefan Sauerland
E-Mail-Adresse:	stefan.sauerland@iqwig.de
Adresse:	Siegburger Str. 237, 50679 Köln
Institution:	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)
-	-		Vorbemerkung: Das IQWiG dankt für die Möglichkeit sich zu dieser wichtigen Leitlinie der DGU einbringen zu können. Die nachfolgende Kommentierung bezieht sich insbesondere auf die Leitlinienempfehlungen zur Prostatakrebs-Früherkennung. Insgesamt sollte die Leitlinie in der Früherkennung angesichts der Probleme mit der PSA-Testung ein zurückhaltenderes Vorgehen empfehlen. Es sollte nicht das Ziel sein, möglichst breit zu testen und möglichst viel zu finden, sondern die Diagnostik sollte (ähnlich den skandinavischen Vorbildern) nach ausdrücklicher individueller informierter Entscheidung hinsichtlich Altersgrenzen, Intervallen und Grenzwerten auf einen Bereich beschränkt werden, in dem mit hoher Wahrscheinlichkeit klinisch signifikante Prostatakrebse gefunden werden können, sodass das Verhältnis von Nutzen und Schaden explizit und transparent optimiert wird.

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)
4.1 / p. 40	„Sowohl Früherkennungs-untersuchungen, insbesondere aber Screeningprogramme dürfen nur empfohlen bzw. eingeführt werden, wenn deren positive Nutzen-/Schadensbilanz wissenschaftlich einwandfrei belegt ist.“	Siehe Kommentar	In dieser Fassung der Leitlinie fehlt gerade der hier geforderte „wissenschaftliche Beleg“, dass das vorgeschlagene Vorgehen eine positive Nutzen-/Schadenbilanz hat. Die Aussage sollte ernst genommen werden, unter Beachtung der nachfolgenden Punkte. Es scheint Einigkeit zu bestehen, dass konventionelle Screening-Algorithmen keine positive Bilanz aufweisen. Für Varianten ist deshalb eine explizite und transparente Gegenüberstellung verschiedener Szenarien nötig, wie sich Nutzen und Schaden für Männer in verschiedenen Altersgruppen verhalten. Die narrative Ableitung in dieser Leitlinie erfüllt diese Anforderung nicht.

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)
4.2 / p. 41	„Männer ab dem Alter von 45 Jahren mit einer Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren, die eine Prostatakarzinom-Früherkennung wünschen, sollen ergebnisoffen über die Vor- und Nachteile beraten werden.“	Die untere Altersgrenze sollte besser begründet oder kritisch überdacht werden. Eine obere Altersgrenze sollte in der Leitlinie vorgegeben werden.	Wie in der Leitlinie bereits jetzt dargestellt, ist der „Beginn des PSA-basierten Screenings … aktuell nicht geklärt.“ Die jetzige Begründung einer Altersgrenze bei 45 Jahren erscheint nicht ausreichend, weil in der Malmö-Kohorte (Vickers et al., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23596126/) zwar ein langfristig erhöhtes Risiko feststellbar war, es aber erwartbar ist, dass viele dieser Fälle auch nach dem 49. Lebensjahr via Screening erkannt worden wären. Entscheidend ist, dass die zentralen RCTs zum klassischen PSA-Screening mehrheitlich mit einer unteren Altersgrenze von 50 oder 55 Jahren gearbeitet haben (IQWiG-Bericht, https://www.iqwig.de/projekte/s19-01.html). Auch in der PROBASE-Studie wurde festgestellt, dass die Prävalenz aggressiver Prostatakarzinome (ISUP ≥3) im Alter von 45 Jahren mit 0,03% sehr niedrig ist (Arsov et al., 2022; https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35076933/). Eine obere Altersgrenze sollte definiert werden, um insbesondere den Schaden des Screenings durch Überdiagnosen zu begrenzen. Eine Begrenzung allein anhand einer Restlebenserwartung erscheint nicht ausreichend, weil jede Arzt-Patienten-Kommunikation über die Restlebenserwartung bekanntermaßen schwierig ist. Anzuraten ist auch hier eine zahlenmäßige Orientierung an den vorhandenen RCTs.

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)
4.2 / p. 41	-	Es wird angeraten eine Empfehlung etwa in diesem Sinne einzufügen: „Hierbei sind evidenz-basierte Entscheidungshilfen einzusetzen.“	Gigerenzer et al. belegten 2009, dass europäische Männer generell viel zu positive Erwartungen an den Nutzen eines Prostatakrebs-Screenings haben und dass ärztliche Beratung hierauf offenbar wenig korrigierenden Einfluss hatte (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19671770/). Auch sind viele der deutschsprachig verfügbaren Informations-materialien zu positiv formuliert (Strobelberger et al., 2011; https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21253813/). Gleichzeitig hat die heutige Gesundheitsversorgung den Anspruch, ausführliche Information und partizipative Entscheidungs-findung (shared decision-making, SDM) zu ermöglichen. Daher sollten evidenz-basierte Entscheidungshilfen als explizite Empfehlung in die Leitlinie aufgenommen werden. Geeignete Materialien sind an verschiedenen Stellen verfügbar (z.B. https://www.gesundheitsinformation.de/der-psa-test-zur-frueherkennung-von-prostatakrebs.html). Hiermit kann auch die tägliche ärztliche Arbeit entlastet werden, weil die ergebnisoffene Beratung sich auf noch offene Fragen beschränken kann. Patienten können idealerweise durch evidenz-basierte Entscheidungshilfen den Sachverhalt besser verstehen und ihre Entscheidung besser treffen (vgl. Danner et al., 2024; https://dx.doi.org/10.60584/HT22-01; Wegwarth et al., 2017; https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28832633/).

<table>
<tr><th>Kapitel/Seite</th><th>Entwurfstext der Leitlinie</th><th>Vorgeschlagene Änderung</th><th>Begründung
(mit Literaturangaben)</th></tr>
<tr><td>4.4 / p. 42</td><td>„Entsprechend der Höhe des PSA-Wertes soll eine Risikozuordnung und eine risiko-adaptierte Empfehlung zur Früherkennungsstrategie und weiteren Diagnostik erfolgen.“

<table><tr><th colspan="2">Basis-PSA-Wert Risikozuordnung</th><th>Empfehl-ung</th></tr><tr><td><1,5 ng/ml</td><td>niedriges Risiko</td><td>5-jährliche Intervalle</td></tr><tr><td>1,5 ng/ml – 2,99 ng/ml</td><td>intermedi-äres Risiko</td><td>2-jährliche Intervalle</td></tr><tr><td>≥3 ng/ml (kontrolliert)</td><td>hohes Risiko</td><td>Diagnostik</td></tr></table></td><td>Die Empfehlungen in der Tabelle beschreiben in zu allgemeiner Form ein sehr proaktives Vorgehen. Es besteht das Risiko, dass diese Empfehlungen angewendet werden, ohne dass eine individuelle Risiko-adaptierung vorgenommen wird.

Es sollte betont werden, dass die Vorgaben eher ein Maximum beschreiben. Hilfreich wären auch nähere Angaben dazu, wie z. B. ein höheres Alter, das Prostatavolumen oder eine positive Familienanamnese sich auswirken. Konkret könnten beispielsweise zwei separate Tabellen für Männer bis 59 und solche ab 60 Jahren Orientierung geben. Auch ein Ende des Screenings ist zu erwägen.

Damit Begriffe wie „intermediäres Risiko“ auch im Kontext von Risiko-kalkulatoren anwendbar sein, sollte genannt werden, was für ein absolutes Risiko dies konkret meint.</td><td>Zum risikoadaptierten Vorgehen gibt es umfangreiche Literatur, die zum Teil auch schon in der Leitlinie zitiert wird. Insbesondere der Zusammenhang zwischen Alter und PSA-Wert ist belegt (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34969631/). Dementsprechend wird auch im europäischen Pilotprojekt PRAISE-U eine Beendigung des Screenings empfohlen, wenn ein Mann über 60 Jahren ohne weitere Risikofaktoren einem PSA-Wert <1 ng/ml aufweist (Chandran et al., 2024; https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40103637/).</td></tr>
<tr><td>p. 47 (Tab. 7)</td><td>„In seltenen Fällen (1,0-1,4 %) führt die Biopsie zu behandlungs-bedürftigen Infektionen“</td><td>Es sollte spezifiziert werden, ob sich diese Aussage zu Biopsie-assoziierten Infektionen auf eine vollständige systematische Biopsie (n= 10 bis 12 Stanzen) oder eine Target-Biopsie bezieht.</td><td>-</td></tr>
</table>

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)
p. 48	„Risikokalkulatoren haben sich in der Vergangenheit etabliert und bestehen vornehmlich aus Anamnesedaten bezogen auf Familienanamnese, Vorerkrankungen, Prostatagröße und Vordiagnostik (z. B. [100]).“	Das Literaturzitat 100 verweist auf zwei Internet-Quellen, die beide hinsichtlich Anwendbarkeit und Validität der Risikokalkulatoren zu prüfen sind. Hilfreich könnte ein zusätzlicher Verweis auf weitere Risikokalkulatoren sein, z. B.: https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/biopsy_risk_dynamic	In der zitierten arriba-Broschüre (https://arriba-hausarzt.de/uploads/files/arriba-Brosch%C3%BCre-PSA.pdf) findet sich kein Risikokalkulator. Es wird in der Broschüre explizit hierauf hingewiesen: „Es ist somit nicht das Ziel, das tatsächliche individuelle Risiko (basierend auf Familienanamnese, bekannter PSA-Test) möglichst genau vorherzusagen.“ Bei den Risikokalkulatoren der Prostate Cancer Research Foundation (https://www.prostatecancer-riskcalculator.com/) sollte die DGU-Leitlinie konkret benennen welcher Kalkulator für die hier vorliegende Situation (Anamnesedaten + PSA-Wert vorhanden) anzuwenden ist (Risk Calculator 6). Hilfreich wären vor allem validierte Risikokalkulatoren, die anamnestische Informationen und PSA-Werte kombinieren. Der Risikokalkulator der Prostate Biopsy Collaborative Group (https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/biopsy_risk_dynamic) ist hier publiziert worden: Ankerst et al., 2018; https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29778349/

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)
4.2 / p. 54	„Zusätzlich zur MRT-gezielten Biopsie sollte im Rahmen der Erstbiopsie eine systematische Biopsie erfolgen.“	Diese Empfehlung pro zusätzliche systematische Biopsie sollte abgeschwächt werden (z. B. „kann“ statt „sollte“).	Die zugrunde liegende Evidenz zeigt nur eine geringfügig höhere Detektionsrate von klinisch signifikanten Karzinomen. Gleichzeitig erhöht die systematische Biopsie die Detektionsrate klinisch insignifikanter Karzinome deutlich. Daher ist die Abwägung zwischen Nutzen und Schaden hier weniger klar, als in der Leitlinie formuliert. Auf S. 61 der Leitlinie wird „die Gefahr der Überdiagnostik durch die systematische Biopsie“ als belegt beschrieben, sodass hier ein weniger aggressive Biopsieren sinnvoll erscheint. Auch begründet die Leitliniengruppe die neue kombinierte PSA-/MRT-Strategie gerade damit, dass hiermit „sowohl die Rate der unnötigen Biopsien als auch die Detektionsrate indolenter Prostatakarzinome relevant gesenkt“ wird (p. 48). Denn in den skandinavischen Studien wurde einerseits bei negativem MRT-Befund ganz auf Biopsien verzichtet, andererseits aber erfolgten keine systematischen Biopsien zusätzlich zu Target-Biopsien. Es wäre ein Messen mit zweierlei Maß, wenn in der Leitlinie die neue 2-stufige Screeningstrategie damit begründet wird, dass Biopsien und Überdiagnostik reduziert werden, dann aber abweichend von der herangezogenen Evidenz unnötige Biopsien und Überdiagnostik doch wieder Einzug in die Versorgung erhalten.
72	Transperineal vs. transrektal-geführte Biopsie	Der Absatz sollte die Evidenz dahingehend unterscheiden, ob in den Studien systematische oder Target-Biopsien erfolgten.	Neuere Metaanalysen betrachteten allein RCTs zu Target-Biopsien (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39095298/), sodass eine Differenzierung der Datenlage hier sinnvoll ist.

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)
Kap. 6 u. 7	-	Als Evidenzgrundlage zu neueren medikamentösen Therapien dienten fast ausschließlich Zeitschriften-publikationen. Die Leitliniengruppe sollte die AMNOG-Bewertungen auf der G-BA-Website heranziehen, weil die dort verfügbaren Dossiers der Hersteller viele ansonsten unpublizierte Daten enthalten	Das IQWiG hat bereits vor gut 10 Jahren aufgezeigt, dass die AMNOG-Dossiers mit den Studienberichten zu neuen Arzneimitteln deutlich mehr Informationen zu Studien-methodik und Studienergebnissen enthalten als Zeitschriftenpublikationen (Wieseler et al., 2012; https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22214759/; Köhler et al., 2015; https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25722024/). Auch andere Forschergruppen fanden, dass regulatorische Dokumente die bessere Informationsquelle sind – insbe-sondere zur Beurteilung von unerwünschten Ereignissen neuer Onkologika (Paludan-Müller et al., 2021, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33827569/).