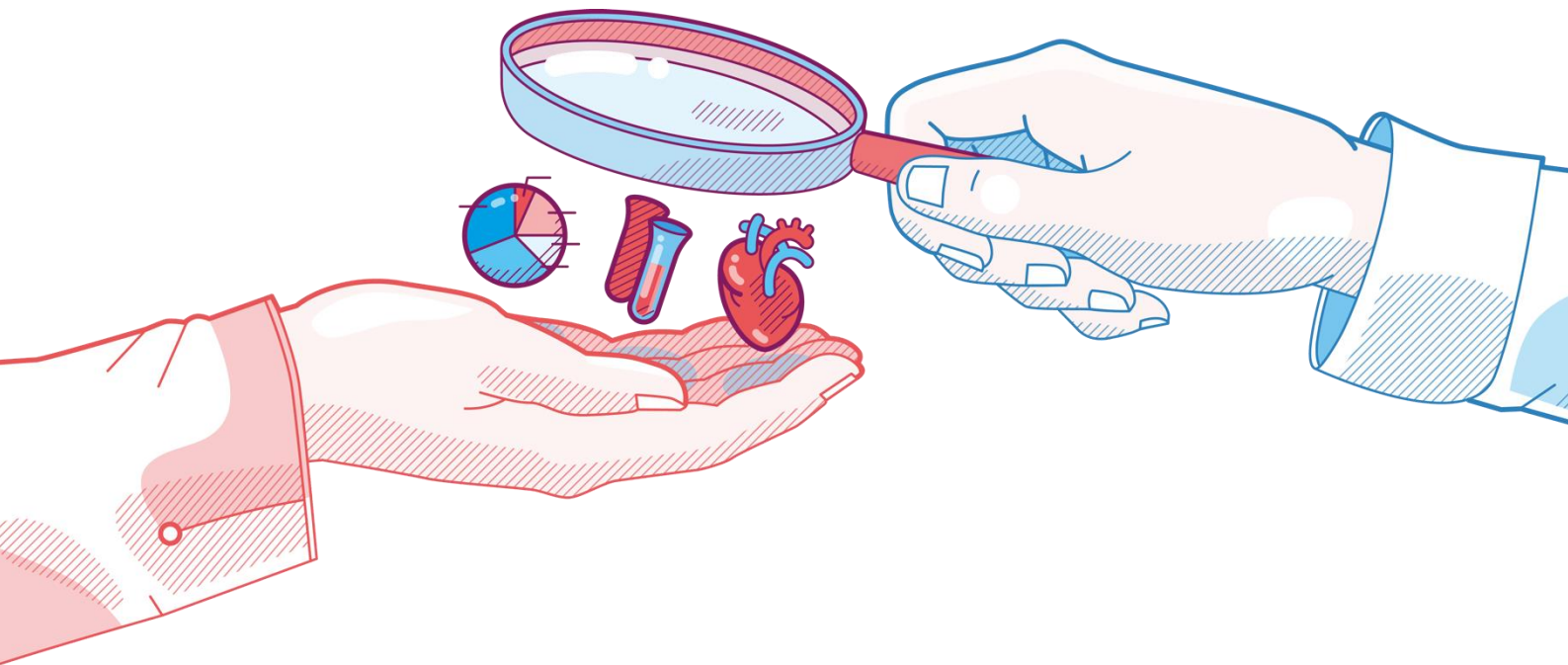


EVIDENZ AUSFÜHRLICH

Transvaginaler Ultraschall zur Früherkennung eines Ovarialkarzinoms



Stand: 18.11.2020

Autor

Dr. rer. medic. Tim Mathes, MSc medizinische Biometrie/Biostatistik, Dipl. Gesök.

Köln

Reviewerinnen

Dr. med. Michaela Eikermann

Dr. Silke Thomas, MPH

Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e. V. (MDS), Essen

empfohlene Zitierweise:

IGeL-Monitor. Transvaginaler Ultraschall zur Früherkennung eines Ovarialkarzinoms. Essen
Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V. (MDS); 2020

Herausgeber



Medizinischer Dienst
des Spitzenverbandes Bund
der Krankenkassen e.V. (MDS)
Theodor-Althoff-Straße 47
D-45133 Essen

Telefon: 0201 8327-0

Telefax: 0201 8327-100

E-Mail: office@mds-ev.de

Internet: <http://www.mds-ev.de>

Gliederung

Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Problemstellung.....	6
1.1 Erkrankung	6
1.2 Epidemiologie.....	6
1.3 Rationale für die IGeL.....	7
1.4 Methode.....	8
1.5 Kosten.....	8
1.6 Projekthistorie.....	8
2 Fragestellung	9
3 Recherche	10
3.1 Datum der Recherchen	10
3.2 Recherchestrategie	10
3.3 Ergebnisse der Recherchen.....	10
4 Datenbasis der IGeL-Bewertung	13
4.1 Relevante Evidenzsynthesen.....	13
4.2 Bewertung der methodischen Qualität der Evidenzsynthesen	20
4.3 Relevante Einzelstudien	20
4.4 Zusammenfassung der Informationsbeschaffung	21
5 Ergebnisse zu Nutzen und Schaden	22
6 Diskussion.....	24
6.1 Evidenz zum Nutzen.....	25
6.2 Evidenz zum Schaden.....	26
7 Empfehlungen aktueller Leitlinien	27
8 Fazit.....	28
9 Literaturverzeichnis.....	29
10 Anhang 1: für die Analyse ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Literatur	32
11 Anhang 2: Recherchestrategien	33

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: Systematische Übersichtsarbeiten und HTA	11
Abbildung 2: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: ergänzende Primärstudien.....	12

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika der relevanten Evidenzsynthesen	14
Tabelle 2: Studienpool der relevanten Evidenzsynthesen.....	19
Tabelle 3: AMSTAR-2 Bewertung.....	20
Tabelle 4: Ergebnisübersicht der systematischen Übersichtsarbeiten und Primärdaten.....	23
Tabelle 5: Landkarte der Nutzennachweise - Nutzen	25
Tabelle 6: Landkarte der Nutzennachweise - Schaden	26
Tabelle 7: Aktuelle Leitlinienempfehlungen	27
Tabelle 8: Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL:.....	28

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis -alphabetisch

BRCA1	BReast CAncer 1
BRCA2	BReast CAncer 2
CT	Computertomographie
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
HTA	Health Technology Assessment
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistung
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronenemissionstomographie
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
ROCA	Risk of Ovarian Cancer Algorithm
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung
UKCTOCS	United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening
USPSTF	US Preventive Services Task Force

1 Problemstellung

Der vorliegende Bericht umfasst die Bewertung der Individuellen Gesundheitsleistung (IGeL) „Transvaginaler Ultraschall zur Früherkennung eines Ovarialkarzinoms“.

Nicht Gegenstand des Berichtes sind Abklärungsuntersuchungen mittels Ultraschall aufgrund eines positiven Tastbefundes oder Vorliegen von Symptomen, da diese von der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) übernommen werden und damit keine IGeL sind.

Ebenfalls nicht Gegenstand des Berichtes sind Früherkennungsuntersuchungen bei Patientinnen mit im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich erhöhtem genetischem Risiko für ein Ovarialkarzinom.

1.1 Erkrankung

Das Ovarialkarzinom ist eine bösartige Neubildung des Eierstocks, das vom epithelialen Gewebe ausgeht. Es gibt verschiedene histologische Subtypen, die sich in Bezug auf Pathogenese, Morphologie, Molekularpathologie und Prognose unterscheiden [33]. Überwiegend handelt es sich um mäßig bis schlecht differenzierte seröse Adenokarzinome [4].

Betroffene Frauen haben häufig keine oder unspezifische Symptome, wie einen aufgeblähten Bauch, Druckgefühl, Appetitlosigkeit oder häufigen Harndrang.

Besteht der Verdacht auf ein Ovarialkarzinom können weitere bildgebende Verfahren, wie Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) oder eine Positronenemissionstomographie (PET), zur weiteren Abklärung eingesetzt werden [8]. In der Regel wird die endgültige Diagnose sowie das Tumorstadium erst bei einer Operation endgültig gesichert [7].

1.2 Epidemiologie

Im Laufe ihres Lebens erkranken ca. 13 von 1.000 Frauen an Eierstockkrebs, womit die Erkrankung an achter Stelle der häufigsten Tumorlokalisationen bei Frauen liegt. Bezogen auf alle Krebsneuerkrankungen bei Frauen entfallen 3,1 % auf Eierstockkrebs [29]. Entsprechend der Definition der Europäischen Union¹ handelt es sich beim Ovarialkarzinom mit einer Prävalenz von 1-5/10.000 um eine seltene Krankheit [10, 25].

Die Erkrankung wird oftmals erst in einem späten Stadium entdeckt. Dies ist ein Grund für die relativ schlechte Überlebenswahrscheinlichkeit. Die 5-Jahres und 10-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit liegt bei 43 % bzw. 35 %, wobei Erkrankungen, die in einem früheren Stadium entdeckt werden, deutlich bessere relative Überlebensraten aufweisen [29]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 68 Jahren, wobei die Erkrankungsraten bis zum 85. Lebensjahr kontinuierlich ansteigen [29].

Als Risikofaktoren für ein Ovarialkarzinom gelten u. a. zunehmendes Alter, Übergewicht und hormonelle Einflussfaktoren, wie die Einnahme von Hormonersatzpräparaten. Weiterhin scheint die lebenszeitliche Aktivität der Ovarien das Erkrankungsrisiko maßgeblich zu beeinflussen. Mehrere Geburten, längere Stillzeiten und die Einnahme von Ovulationshemmern scheinen protektiv zu wirken,

¹ Der Begriff „seltene Krankheit“ ist nicht einheitlich definiert. In der Europäischen Union (EU) werden Krankheiten als selten eingestuft, wenn sie mit einer Prävalenz von nicht mehr als 5 pro 10.000 Einwohner auftreten.

während Nullipara und Frauen mit einer hohen Anzahl an Ovulationszyklen ein höheres Risiko zu haben scheinen [4, 16].

Darüber hinaus gibt es genetische Faktoren, die das Erkrankungsrisiko deutlich erhöhen, z. B. aufgrund von Veränderungen in den Genen BRCA1 und BRCA2 [29].

1.3 Rationale für die IGeL

Ab dem Alter von 20 Jahren kann jede Frau eine gynäkologische Untersuchung des Unterbauchs und des Beckenraums zur Krebsfrüherkennung in Anspruch nehmen [14]. Die klinische Untersuchung beinhaltet neben einer gezielten Anamnese u. a. die Inspektion der genitalen Hautregion, eine bimanuelle gynäkologische Untersuchung, die Spiegeleinstellung der Portio und im Rahmen des Programms zur Früherkennung des Zervixkarzinoms die Entnahme von Untersuchungsmaterial von der Portio-Oberfläche und aus dem Zervixkanal [13]. Ergänzende Maßnahmen zur Krebsfrüherkennung bei Frauen sind mit 7,0 % die fünfthäufigste IGeL [36]. Im IGeL-Report 2018 sowie 2020 wurden die Untersuchungen „Ultraschall der Eierstöcke zur Krebsfrüherkennung“ sowie „Ultraschall (transvaginal) des Bauchraums“, beide unter den TOP 5 der häufigsten IGeL, genannt [22, 23].

Da das Ovarialkarzinom aufgrund fehlender spezifischer Frühsymptome häufig erst spät entdeckt wird hofft man, durch Früherkennungsuntersuchungen eine Diagnose in einem früheren Stadium stellen zu können und damit die relativ hohe Mortalität senken zu können.

Die Ultraschalluntersuchung der Eierstöcke wird als Früherkennungsmaßnahme ergänzend zur Tastuntersuchung angeboten. Die Untersuchung soll eine genauere Früherkennung von Eierstockkrebs ermöglichen, als eine Tastuntersuchung alleine. Es sollen hierdurch mehr Frauen frühzeitig diagnostiziert werden. Durch die frühzeitige Diagnose soll wiederum die Chance auf eine erfolgreiche Behandlung erhöht werden.

Früherkennungsmaßnahmen können jedoch auch negative Folgen haben. Insbesondere beim Screening von Populationen mit niedrigem Krankheitsrisiko (geringer Prävalenz) besteht die Gefahr, dass es zu vielen falsch positiven Ergebnissen kommt. Eine falsch positive Diagnose kann unnötige Folgebehandlungen nach sich ziehen und zu psychischen Belastungen der Betroffenen führen. Beim Eierstockkrebs besteht eine besondere Gefahr durch falsch positive Ergebnisse, da für die Diagnose vor der Operation ausschließlich bildgebende Verfahren zum Einsatz kommen und eine endgültige Diagnose mittels pathologischer Diagnostik erst nach der Eierstockentnahme möglich ist [8]. Es besteht daher das Risiko, dass der Eierstock entnommen wird, obgleich keine maligne Veränderung besteht. Bei Frauen im geburtsfähigen Alter bedeutet dieses den Verlust der Fertilität.

Zudem besteht die Gefahr, dass Tumore gefunden werden, die eigentlich nie behandlungsbedürftig geworden wären (Überdiagnose), weil sich Eierstockkrebs oftmals langsam entwickelt [20].

Da sich ein patientenrelevanter Nutzen aufgrund möglicher Konsequenzen von falsch positiven Diagnosen und Überdiagnose nicht direkt aus der diagnostischen Güte des Tests ableiten lässt, werden Studien zur diagnostischen Güte nicht in dieser Analyse berücksichtigt.

Der nachfolgende Bericht zur Evaluation des Ultraschalls zur Früherkennung von Eierstockkrebs beruht auf systematischen Übersichtsarbeiten von interventionellen Studien zur gesamten Screeningkette (Diagnose und anschließende Therapie).

1.4 Methode

Die transvaginale Sonographie als Screeninguntersuchung zur Früherkennung auf Eierstockkrebs wurde ab Ende der 1980er Jahre beschrieben und evaluiert [6, 9, 18]. Die Methode beruht auf dem Einsatz von Schallwellen. Die unterschiedliche Schalleitfähigkeit verschiedener Gewebe wird für die Bildgebung genutzt. Der verwendete Schallkopf dient sowohl zur Erzeugung als auch zum Empfang der Schallwellen. Diese werden, insbesondere an den Grenzflächen menschlichen Gewebes in unterschiedlichem Maße weitergeleitet, gebeugt, reflektiert oder absorbiert. Zur besseren Schalleitung wird ein Kontaktgel verwendet. Anhand des Zeitintervalls zwischen Aussendung und Empfang der Schallwellen kann der Abstand einer Struktur von der Oberfläche bzw. Schallquelle berechnet werden, hiermit erfolgt die Ortskodierung. Die Eindringtiefe der Sonographie ist begrenzt und kann anhand der gewählten Schallfrequenz variiert werden. Die Intensität bzw. Amplitude der reflektierten Schallwellen wird anhand einer Grauwerteskala bildlich wiedergegeben. Die Bilder werden auf einem Monitor dargestellt.

Die transvaginale Sonographie wird in Screening-Studien einzeln oder in Kombination mit Serum-Biomarkern, wie z. B. CA-125 oder HE4 durchgeführt, teilweise in festgelegten Algorithmen wie dem „Risk of Ovarian Cancer Algorithm“ (ROCA) [19, 27]. Als IGeL wird meist die alleinige Ultraschalluntersuchung angeboten.

1.5 Kosten

Die Leistung wird nach der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) über die Ziffer 418 (Ultraschalluntersuchung eines Organs (einfacher Satz: € 11,66)) + 420 (+ Ultraschalluntersuchung von bis zu drei weiteren Organen im Anschluss an eine der Leistung nach den Nummern 410 bis 418, je Organ (einfacher Satz: € 4,66)) abgerechnet. Hinzu kommt in der Regel noch der Zuschlag für die transkavitäre Untersuchung (einfacher Satz: € 8,74).

Als primäre Screeningmaßnahme ist der Ultraschall der Eierstöcke nicht erstattungsfähig. Besteht ein Verdacht für eine Krebserkrankung, z. B. auf Grund eines positiven Tastbefundes oder Symptomen, wird die Ultraschalluntersuchung durch die GKV erstattet.

1.6 Projekthistorie

Die Erstbewertung des Themas wurde am 16.01.2012 veröffentlicht. Das Thema wurde zuletzt am 17.09.2014 aktualisiert.

2 Fragestellung

Folgende Kriterien für den Einschluss von Studien und Evidenzsynthesen in die Bewertung wurden festgelegt:

Population: asymptomatische Frauen mit durchschnittlichem Eierstockkrebsrisiko (keine familiäre/genetische Prädisposition zur Entwicklung von Eierstockkrebs)

Intervention: Ultraschalluntersuchung zur Früherkennung von Eierstockkrebs (auch in Kombination mit Tumormarker CA-125)

Kontrollintervention: keine Früherkennungsmaßnahme oder Tastuntersuchung

Endpunkte (outcome): krebsspezifische Mortalität, Gesamtmortalität, Lebensqualität, Morbidität/Schaden (psychische Belastung, weitere Eingriffe, Schäden bei weiteren Eingriffen)

Studientypen (als Basis der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten sowie für die ergänzende Recherche): randomisierte kontrollierte Studien (RCT)

3 Recherche

3.1 Datum der Recherchen

Die Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten und Health Technology Assessments (HTA) erfolgte am 12.10.2020.

Es wurde eine ergänzende systematische Recherche nach aktuellen Primärstudien durchgeführt. Diese erfolgte am 12.10.2020.

Zusätzlich erfolgte eine fokussierte Leitlinienrecherche am 12.10.2020.

Die zugrundeliegenden Recherchestrategien sind in Anhang 2 dargestellt.

3.2 Recherchestrategie

Die Recherche wurde nicht bzgl. Sprache oder Publikationstyp eingeschränkt. Ergänzend wurden die Referenzen von systematischen Übersichtsarbeiten zu angrenzenden Fragestellung geprüft und die „related articles function“ in Pubmed verwendet um relevante Literatur aufzufinden.

3.3 Ergebnisse der Recherchen

Durch die Recherchen nach systematischen Übersichtsarbeiten und Health Technology Assessments (HTA) wurden 85 Treffer erzielt, wovon nach dem Selektionsprozess 4 relevante systematische Übersichtsarbeiten verblieben, die alle Einschlusskriterien erfüllten (siehe Abbildung 1) [3, 12, 17, 28]. Die aktuellste systematische Übersichtsarbeit war von der U.S. Preventive Service Task Force (USPSTF) 2018 [17].

Es wurde ein Rechercheupdate nach RCTs für den Zeitraum ab der letzten Recherche dieser systematischen Übersichtsarbeit durchgeführt (USPSTF 2018) [17]. Durch diese Recherche nach Primärstudien wurden 24 Treffer erzielt, wovon nach dem Selektionsprozess zwei Studien verblieben, die als relevant für die vorliegende Bewertung betrachtet wurden (siehe **Abbildung 2**).

Abbildung 1: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: Systematische Übersichtsarbeiten und HTA

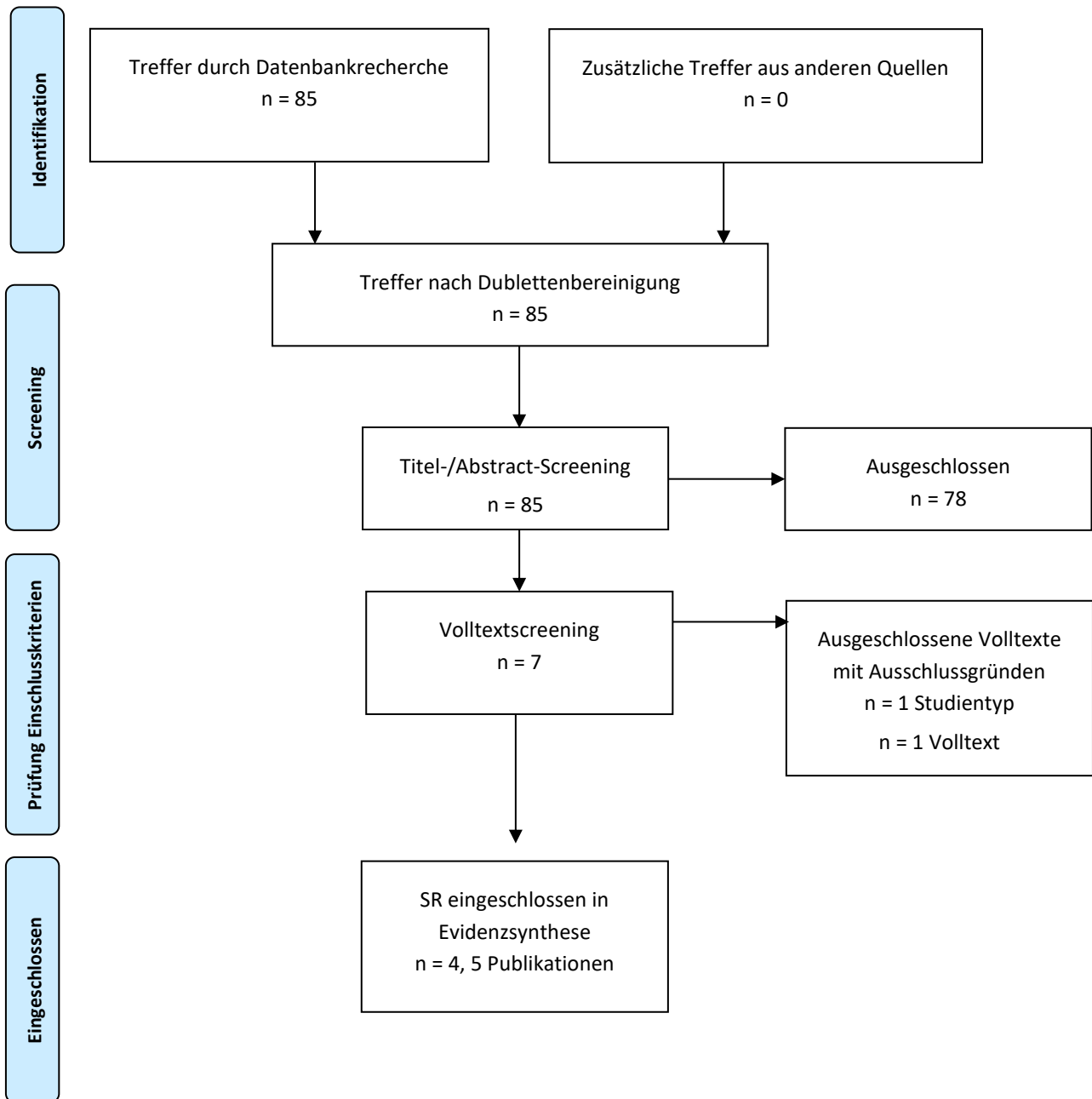
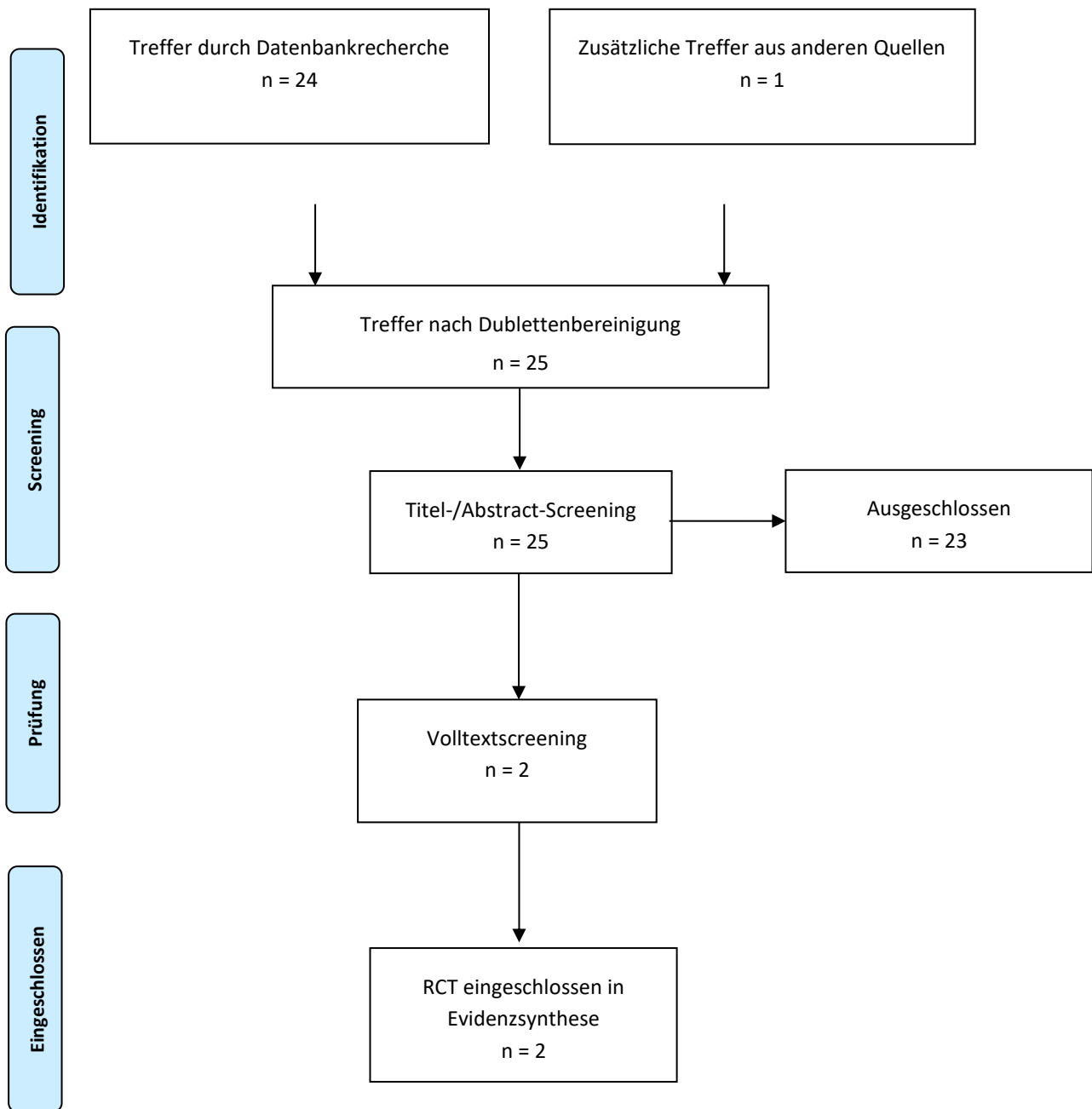


Abbildung 2: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: ergänzende Primärstudien



4 Datenbasis der IGeL-Bewertung

4.1 Relevante Evidenzsynthesen

Es wurden 4 potentiell relevante systematische Übersichtsarbeiten identifiziert [3, 12, 17, 28]. Die Charakteristika dieser Evidenzsynthesen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Charakteristika der relevanten Evidenzsynthesen

Systematische Übersichtsarbeit / HTA-Bericht	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
Buhling 2017 [3]	<p>Fragestellung: Analyse der Stärken und Schwächen verschiedener Screeningmethoden</p> <p><i>Population:</i> asymptomatische Frauen ≥ 45 Jahren</p> <p>Kein vorangegangener Eierstockkrebs oder Oophorektomie</p> <p><i>Intervention:</i> Transvaginaler Ultraschall</p> <p><i>Kontrolle:</i> Nicht spezifiziert</p> <p><i>Endpunkte:</i> Nicht spezifiziert</p> <p><i>Setting:</i> Nicht spezifiziert</p>	<p><i>Eingeschlossenes Studiendesign:</i> RCTs mit einem Follow-Up von min. 3 Jahren</p> <p><i>Einschränkungen bei Studienselektion:</i> Sprache: Englisch</p> <p>Adäquate Beschreibung der Methoden und Ergebnisse</p> <p>Jadad-Score > 2</p>	<p><i>Quellen:</i> MEDLINE, EMBASE</p> <p><i>Suchzeitraum:</i> Bis 05/2012</p> <p><i>Einschränkungen Recherche:</i> k. A.</p> <p><i>Suchstrategie:</i> Verschiedene Schlüsselwörter</p> <p><i>Selektion:</i> k. A.</p>	<p><i>Bewertungsmethode bzw. -instrument:</i> keine Qualitätsbewertung vorgenommen</p>	<p>Es erfolgte keine quantitative Synthese (Metaanalyse)</p> <p>3 RCTs in narrativer Synthese</p>
Fung 2004 [12]	<p><i>Fragestellung:</i> Für Probleme und Limitation des Eierstockkrebscreenings zu sensibilisieren</p> <p><i>Population:</i> asymptomatische Frauen oder Gesamtbevölkerung</p>	<p><i>Eingeschlossenes Studiendesign:</i> RCTs und Kohortenstudien</p> <p><i>Einschränkungen bei Studienselektion:</i> k. A.</p>	<p><i>Quellen:</i> MEDLINE, CANCERLIT, Cochrane Datenbanken</p> <p><i>Suchzeitraum:</i> Bis 01/2004</p> <p><i>Einschränkungen Recherche:</i> k. A.</p> <p><i>Suchstrategie:</i> Verschiedene Medical</p>	<p><i>Bewertungsmethode bzw. -instrument</i></p> <p>Keine Qualitätsbewertung vorgenommen</p>	<p><i>Erfolgte eine quantitative Synthese (Metaanalyse).</i></p> <p>Nein</p> <p>3 RCTs in narrativer Synthese</p>

Systematische Übersichtsarbeit / HTA-Bericht	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
	<p><i>Intervention:</i> Test zur Identifikation von Eierstockkrebs</p> <p><i>Kontrolle:</i> Kein Screening oder Routineversorgung</p> <p><i>Endpunkte:</i> Rate an bestätigtem Eierstockkrebs</p> <p><i>Setting:</i> Nicht spezifiziert</p>		<p>Subject Headings und Freitextbegriffe</p> <p><i>Selektion:</i> k. A.</p>		
<p>Reade 2013 [28]</p>	<p><i>Fragestellung:</i> Bestimmung des Nutzens und Schadens des Eierstockkrebsscreenings bei asymptomatischen Frauen</p> <p><i>Population:</i> asymptomatische Frauen</p> <p><i>Intervention:</i> Eierstockkrebsscreening</p> <p><i>Kontrolle:</i> Kein Screening, Routineversorgung oder Schulung für Anzeichen und Symptome</p> <p><i>Endpunkte:</i> Mortalität, Lebensqualität, falsch positive Befunde, chirurgische Eingriffe, Schaden durch</p>	<p><i>Eingeschlossenes Studiendesign:</i> RCTs</p> <p><i>Einschränkungen bei Studienselektion:</i> Publikationsdatum: ab 1979</p>	<p><i>Quellen:</i> MEDLINE, EMBASE, CINAHL, CENTRAL</p> <p><i>Suchzeitraum:</i> Bis 02/2012</p> <p><i>Einschränkungen Recherche:</i> k. A.</p> <p><i>Suchstrategie:</i> k. A.</p> <p><i>Selektion:</i> zwei Reviewer unabhängig</p>	<p><i>Bewertungsmethode bzw. -instrument:</i> Cochrane Risk-of-Bias-Tool</p> <p>Zwei Bewerter unabhängig, Konsensusfindung durch Diskussion</p>	<p>Metaanalyse von 3 Studien zur Inzidenz fortgeschrittener Stadien</p> <p>Für die übrigen Endpunkte narrative Synthese</p>

Systematische Übersichtsarbeit / HTA-Bericht	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
	<p>chirurgische und diagnostische Maßnahmen, gesundheitliche und psychische Folgen von Testbefunden, Diagnose fortgeschrittener Stadien <i>Setting: k. A.</i></p>				
<p>USPSTF 2018 [16, 17]</p>	<p><i>Fragestellung:</i> Reduziert Screening mit Ultraschall die Mortalität oder Morbidität <i>Population:</i> asymptomatische Frauen ≥ 45 Jahren Durchschnittliches oder unklares Eierstockkrebsrisiko <i>Intervention:</i> Ultraschall alleine oder in Kombination mit Tumormarker CA-125 <i>Kontrolle:</i> Kein Screening oder Routineversorgung <i>Endpunkte:</i> Eierstockkrebspezifische Mortalität, Mortalität, Lebensqualität, falsch positive Befunde, chirurgische Eingriffe,</p>	<p><i>Eingeschlossenes Studiendesign:</i> RCTs <i>Einschränkungen bei Studienselektion:</i> Keine</p>	<p><i>Quellen:</i> MEDLINE, CENTRAL, CDSR <i>Suchzeitraum:</i> bis 11/2017 <i>Einschränkungen Recherche:</i> Sprache: Englisch <i>Suchstrategie:</i> Verschiedene Medical Subject Headings und Freitextbegriffe basierend auf PICO <i>Selektion:</i> mindestens zwei Reviewer unabhängig</p>	<p><i>Bewertungsmethode bzw. -instrument:</i> Kriterien der USPSTF Zwei Bewerter unabhängig, Konsensusfindung durch Diskussion</p>	<p>Es wurde aufgrund der geringe Anzahl an Studien und Heterogenität keine Metaanalyse durchgeführt 4 Studien in narrativer Synthese</p>

Systematische Übersichtsarbeit / HTA- Bericht	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
	Schaden durch chirurgische und diagnostische Maßnahmen, gesundheitliche und psychische Folgen von Testbefunden <i>Setting:</i> Primärärztliche Versorgung				

k. A.: keine Angaben

Die identifizierten Evidenzsynthesen schließen insgesamt 8 RCTs ein. Eine Auflistung des Studienpools zeigt Tabelle 2. Von diesen Primärstudien erfüllen 3 sämtliche unter Punkt 2 genannten Einschlusskriterien. Alle drei relevanten Primärstudien werden nur von Reade et al. 2013 und der US Preventive Services Task Force (USPSTF) 2018 eingeschlossen [17, 28]. Dabei enthält die systematische Übersichtsarbeit von Reade et al. 2013 für 2 der 3 Primärstudien nicht die Ergebnisse der Langzeit-Nachbeobachtung [17]. Da die aktuellste systematische Übersichtsarbeit der USPSTF 2018 alle relevanten RCTs einschließt, wird nur diese für die Bewertung berücksichtigt.

Tabelle 2: Studienpool der relevanten Evidenzsynthesen

Studie/Publicationen	Buhling 2017 [3]	Fung 2004 [12]	Reade 2013 [28]	USPSTF 2018 [17]
Andersen 2007 (QUEST-Studie)			x	x
*Kobayashi (2008) (SCSOCS-Studie)	x			
*Menon 2005 (ROCA-Studie)			x	
Buys 2011 (PLCO-Studie)	x		x	x
*Parkes 1994		x	x	
*Tabor 1994		x	x	
Menon 2009 (UKCTOCS-Studie)	x		x	x
Jacobs 2016 (UKCTOCS-Studie)				x
*Jacobs 1999		x	x	x

x: in Evidenzsynthese enthalten *Einschlusskriterien nicht erfüllt (siehe 2. Fragestellung)

4.2 Bewertung der methodischen Qualität der Evidenzsynthesen

Die relevante Evidenzsynthese wurde einer Qualitätsbewertung mit dem AMSTAR-2-Instrument unterzogen [32]. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: AMSTAR-2 Bewertung

Studie	USPSTF 2018 [17]
PICO Komponenten verwendet	+
Methoden a-priori explizit angegeben	+
Erklärung Auswahl Studiendesigns	-
Umfassenden Literatursuche	+
Studienselektion durch 2 Bewerter	+
Datenextraktion durch 2 Bewerter	+
Liste ausgeschlossener Studien	+
Details eingeschlossener Studien	+
Zufriedenstellende Risk-of-Bias Bewertung	+
Finanzierung eingeschlossener Studien berichtet	-
Angemessene Metaanalyse	O
Auswirkung Risk-of-Bias auf Metaanalyse	O
Berücksichtigung Risk-of-Bias in Interpretation	+
Diskussion Heterogenität	+
Quantitative Bewertung Publikationsbias	O
Interessenkonflikte angegeben	+

+: ja -: nein O: nicht anwendbar

Die identifizierte Übersichtsarbeit wurde als methodisch hochwertig eingestuft und konnte somit in der Bewertung berücksichtigt werden.

4.3 Relevante Einzelstudien

Es wurden über die in den systematischen Übersichtsarbeiten eingeschlossenen Studien zwei weitere RCTs gefunden, die für die Bewertung relevant waren. Hierbei handelt es sich um die Langzeitdaten nach 15 bzw. 17 Jahren der PLCO Studie [26, 27].

4.4 Zusammenfassung der Informationsbeschaffung

Für die nachfolgende Bewertung wurden folgende Quellen genutzt:

- *Systematische Übersichtsarbeit:*
 - *Referenz 1: Henderson JT, Webber EM, Sawaya GF: Screening for Ovarian Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA 2018, 319 (6): 595-606.*
 - *Referenz 2: Henderson, J.T., Webber, E.M., Sawaya, G.F. Screening for ovarian cancer: An updated evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. 2018. Evidence Synthesis Number 157; Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality.*
- *Primärdaten*
 - *Pinsky, P.F., Yu, K., Kramer, B.S., Black, A., Buys, S.S., et al. Extended mortality results for ovarian cancer screening in the PLCO trial with median 15years follow-up. Gynecol Oncol, 2016; 143 (2): 270-275*
 - *Pinsky, P.F., Miller, E.A., Zhu, C.S., Prorok, P.C. Overall mortality in men and women in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. J Med Screen, 2019; 26 (3): 127-134*

5 Ergebnisse zu Nutzen und Schaden

In der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit wurde keine Metaanalyse durchgeführt. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse für die einzelnen relevanten, eingeschlossenen RCTs extrahiert. Zusätzlich wurden die Langzeitergebnisse der PLCO-Studien aus den aktuelleren Publikationen [26, 27] extrahiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Ergebnisübersicht der systematischen Übersichtsarbeiten und Primärdaten

Endpunkt	PLCO-Studie Buys 2011 [5] Pinsky 2016 [27] Pinsky 2019 [26]	UKCTOCS-Studie Jacobs 2016 [19]	QUEST-Studie Andersen 2007 [2]
Eierstockkrebspezifische Mortalität	<p>Anzahl Nach 12 Jahren Follow-Up: IG: 118 vs. KG: 100 (0,29) Nach 15 Jahren Follow-Up: IG: 187 vs. KG: 176 Nach 17 Jahren Follow-Up: IG: 250 vs. KG: 219</p> <p>Mortalität pro 10.000 PJ: Nach 12 Jahren Follow-Up: IG: 3,1 vs. KG: 2,6 Nach 15 Jahren Follow-Up: IG: 3,8 vs. KG: 3,6 Nach 17 Jahren Follow-Up: IG: 3,9 vs. KG: 3,5</p> <p>Gruppenunterschied: nach 12 Jahren Follow-Up RV: 1,18 (95 % KI: 0,82 - 1,71) nach 15 Jahren Follow-Up RV: 1,06 (95 % KI: 0,87 - 1,30) Nach 17 Jahren Follow-Up: RV: 1,15 (95 % KI: 0,96 - 1,37)</p>	<p>Anzahl IG: 163 vs. KG: 358</p> <p>Mortalität pro 10.000 PJ: IG: 3,0 vs. KG: 3,3</p> <p>Gruppenunterschied: HR 0,91 (95 % KI: 0,76 - 1,09)</p>	k. A.
Gesamtmortalität	<p>Mortalität pro 10.000 PJ: Nach 12 Jahren Follow-Up: IG: 76,6 vs. KG: 76,2 Nach 15 Jahren Follow-Up: IG: 104,8 vs. KG: 103,8 Nach 17 Jahren Follow-Up: IG: 141,3 vs. KG: 140,1</p> <p>Gruppenunterschied: Nach 12 Jahren Follow-Up RV: 1,01 (95 % KI: 0,96 - 1,06) nach 15 Jahren Follow-Up RV: 1,01 (95 % KI: 0,97 - 1,33) Nach 17 Jahren follow-Up RV: 1,00 (95 % KI: 0,97 - 1,03)</p>	<p>Mortalität pro 10.000 PJ: IG: 59,4 vs. KG: 60,7</p> <p>Gruppenunterschied: RR: 0,99 (p = 0,65)</p>	k. A.
Lebensqualität	k. A.	Kein statistisch signifikanter Unterschied	Kein statistisch signifikanter Unterschied

Endpunkt	PLCO-Studie Buys 2011 [5] Pinsky 2016 [27] Pinsky 2019 [26]	UKCTOCS-Studie Jacobs 2016 [19]	QUEST-Studie Andersen 2007 [2]
Chirurgischer Eingriff bei Frauen ohne Krebs	Anzahl (%) IG: 1.080/34.041 (3,17 %)	Anzahl (%) IG: 1634/50.299 (3,25 %)	k. A.
Komplikation durch Eingriff bei Frauen ohne Krebs	Anzahl (%) IG: 163/1.080 (15,09 %)	Anzahl (%) IG: 57/1.634 (3,49 %)	k. A.
Psychische Belastung	k. A.	<i>Psychologische Morbidität</i> kein statistisch signifikanter Unterschied <i>Angst</i> kein statistisch signifikanter Unterschied	<i>Angst vor Krebs</i> kein statistisch signifikanter Unterschied
Inzidenz fortgeschrittener Stadien	Keine Daten zu diesem Endpunkt		

HR: Hazard Ratio; IG: Interventionsgruppe; k. A.: keine Angaben; KG: Kontrollgruppe; KI: Konfidenzintervall; PJ: Personenjahre; RR: relatives Risiko; RV: Ratenverhältnis (Rate Ratio); PLCO-Studie Ergebnisse zur Kombination aus Ultraschall und Tumormarker CA-125; UKCTOCS-Studie: Ergebnisse Ultraschall-Arm

6 Diskussion

Ziel dieser Bewertung war es, den Nutzen eines Ultraschalls zur Früherkennung von Eierstockkrebs bei asymptomatischen Frauen mit durchschnittlichem Eierstockkrebsrisiko zu untersuchen. Wie schon in der Bewertung von 2014, zeigen auch die aktuellen Studiendaten für keines des Screening-Konzepte (alleiniger Ultraschall bzw. Kombination mit Tumormarker) eine Reduktion der eierstockspezifischen Mortalität sowie der Gesamtmortalität oder eine Verbesserung der Lebensqualität. Die Studien deuten aber darauf hin, dass sich die Anzahl an Eingriffen bei Frauen, die kein Eierstockkrebs haben gegenüber keinem Screening, erhöht und dass bei diesen Eingriffen Komplikationen auftreten können.

In den Studiengruppen waren die krebspezifischen Überlebenswahrscheinlichkeiten fast identisch. Dieses Ergebnis zur Mortalität scheint plausibel unter Betrachtung der einzelnen Komponenten der Screeningkette. Eine RCT bei Frauen mit rezidivierendem Eierstockkrebs deutet darauf hin, dass eine frühe Therapie (pre-symptomatische Patientinnen) gegenüber einer späten Therapie (symptomatische Patientinnen) nicht zu einer Verringerung der Mortalität führt [30]. Weiterhin war in den betrachteten RCT in den Gruppen mit Screening das Risiko der Identifikation in einem späten Stadium gegenüber der Gruppe ohne Screening nicht wesentlich verringert [17, 28]. D. h. das Eierstockkrebscreening scheint nicht zu einer relevanten Therapievorverlagerung zu führen.

Auch die Ergebnisse zu chirurgischen Eingriffen bei Frauen ohne Eierstockkrebs sind mit den Ergebnissen aus Studien zur diagnostischen Güte im Einklang [21]. Diese zeigen, dass die Spezifität der Ultraschalluntersuchung bei 0,92 liegt. Bei dieser Spezifität und der geringen Prävalenz des Eierstockkrebses in Deutschland ist mit einer hohen Anzahl an falsch positiven Befunden zu rechnen. Ein positiver Befund auf Basis von bildgebenden Verfahren hat eigentlich immer einen chirurgischen

Eingriff zur Folge, da keine anderen Tests für die Abklärung existieren. Somit führt ein falsch positiver Befund eigentlich immer zu einem unnötigen Eingriff.

Während man lange davon ausging, dass Ovarialkarzinome in erster Linie vom Ovarialgewebe selbst ausgehen, weisen neuere Erkenntnisse darauf hin, dass es Tumore gibt, die primär vom Gewebe der Eileiter (Tuba uterina) ausgehen [4]. Einige aggressive Tumore scheinen bereits zu metastasieren, bevor der Primärtumor sonographisch detektiert werden kann [24]. Aus diesem Grund und aufgrund der eher enttäuschende Ergebnisse der bisher in den Studien evaluierten Screeningverfahren, gibt es weiterhin Überlegungen, wie ein Screening in Hinblick auf Identifikation von Risikopersonen und durchzuführende Untersuchungen gestaltet werden könnte.

In den identifizierten Leitlinien wird ein Screening asymptomatischer Frauen ohne erhöhtes Risiko für ein Ovarialkarzinom nicht empfohlen bzw. nicht außerhalb von Studien empfohlen. Darüber hinaus gehören Screeninguntersuchungen auf ein Ovarialkarzinom zu den Leistungen, die von der Choosing Wisely Initiative als eine der Maßnahmen genannt wird, die unterlassen bzw. von Ärztinnen und Ärzten sowie Patientinnen kritisch hinterfragt werden sollten [1].

Eine Umfrage bei Gynäkologen aus den USA zur Empfehlung bzw. Nicht-Empfehlung des Screenings ergab, dass knapp 60 % der Befragten das Screening auf Eierstockkrebs trotz der Negativempfehlungen der Fachgesellschaften und trotz der vorliegenden Evidenz ihren Patientinnen empfehlen. Die Gynäkologen, die ihren Patientinnen ein Screening empfahlen, überschätzten den Nutzen und unterschätzten mögliche Schäden des Screenings. Das Bereitstellen einer kurzen Faktenbox mit den wesentlichen Ergebnissen der PLCO-Studie änderte bei knapp der Hälfte der Befragten deren vorherige Einstellung und konnte dazu beitragen, Ärztinnen und Ärzten die beste verfügbare Evidenz verständlicher zu machen [34, 35].

In Bezug auf das IGeL-Angebot sollten zwei weitere Punkte beachtet werden. Entsprechend der Altersverteilung der Patientinnen wurden in den beiden großen Screening Studien (PLCO und UKTOCS) postmenopausale Frauen eingeschlossen. Die IGeL wird aber bereits deutlich jüngeren Frauen angeboten. Aufgrund der geringeren Erkrankungswahrscheinlichkeit dürften die Ergebnisse für diese Gruppe noch schlechter ausfallen. Ein weiterer Punkt ist, dass als IGeL in der Regel primär der transvaginale Ultraschall angeboten wird. Strenggenommen sind dazu nur die Ergebnisse eines Arms der UCKTOCS-Studie anwendbar. Sowohl in der PLCO-Studie als auch im anderen UCKTOCS-Arm wurde jeweils auch CA-125 bestimmt.

6.1 Evidenz zum Nutzen

Insgesamt sehen wir keine Hinweise auf einen Nutzen bezüglich patientenrelevanter Endpunkte durch eine Ultraschalluntersuchung zur Früherkennung auf Eierstockkrebs.

Tabelle 5: Landkarte der Nutzennachweise - Nutzen

Eierstockkrebspezifische Mortalität	Mortalität	Lebensqualität
↔	↔	↔

↑ : Vorteil des zu bewertenden Verfahrens gegenüber der Kontrollintervention

↔ : weder Vorteil noch Nachteil noch Nicht-Unterlegenheit (bzw. Äquivalenz)

↓ : Nachteil des zu bewertenden Verfahrens gegenüber der Kontrollintervention

6.2 Evidenz zum Schaden

Wir sehen Belege auf einen Schaden aufgrund von chirurgischen Eingriffen bei Frauen ohne Eierstockkrebs und Komplikationen bei diesen chirurgischen Eingriffen durch eine Ultraschalluntersuchung zur Früherkennung auf Eierstockkrebs. Die Landkarte der Nutzennachweise zum Schaden sind in Tabelle 5 dargestellt.

Es wurde in keiner der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich psychischer Belastung gefunden. Die Landkarte der Nutzennachweise zum Schaden sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Landkarte der Nutzennachweise - Schaden

Chirurgische Eingriffe bei Frauen ohne Krebs	Komplikation durch Eingriffe bei Frauen ohne Krebs	Psychische Belastung
↓	↔	↔

- ↑ : Vorteil des zu bewertenden Verfahrens gegenüber der Kontrollintervention
 ↔ : weder Vorteil noch Nachteil noch Nicht-Unterlegenheit (bzw. Äquivalenz)
 ↓ : Nachteil des zu bewertenden Verfahrens gegenüber der Kontrollintervention

7 Empfehlungen aktueller Leitlinien

Durch die Leitlinienrecherche wurden 4 aktuelle Leitlinien identifiziert [8, 15] Die Empfehlungen der fragestellungsspezifischen Leitlinien zur Früherkennung auf Eierstockkrebs sind in Tabelle 7 dargestellt. Beide Leitlinien sprechen sich gegen ein Screening auf Eierstockkrebs bei asymptomatischen Frauen ohne erhöhtes Eierstockkrebsrisiko aus.

Tabelle 7: Aktuelle Leitlinienempfehlungen

Leitlinie	Land	Empfehlung
Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. 2020 [8]	Deutschland	Ein Screening mit CA125 und TVS konnte bisher keine Reduktion der Mortalität nachweisen (Evidenzstärke 1++). Ein generelles Screening soll nicht durchgeführt werden (Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1++)
US Preventive Services Task Force. 2018 [17]	USA	The USPSTF recommends against screening for ovarian cancer in asymptomatic women (D recommendation [moderate bis sichere Evidenz, dass der Schaden den Nutzen überwiegt]) This recommendation applies to asymptomatic women who are not known to have a high-risk hereditary cancer syndrome.
British Gynaecological Cancer Society. 2017 [11]	GB	There is currently no role for organized screening programmes in women considered at low risk of development of ovarian cancer (Grade A) The role of ovarian cancer screening in women at high risk of ovarian cancer has yet to be established (Grade B)
Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2018 [31]	GB	Screening for ovarian cancer in the general population should not be performed outwith the research setting. (Grade A)

8 Fazit

RCTs zeigen weiterhin für keines der Screening-Konzepte (alleiniger Ultraschall bzw. Kombination mit Tumormarker) einen Unterschied der eierstockspezifischen Mortalität bei asymptomatischen Frauen mit durchschnittlichem Eierstockkrebsrisiko im Vergleich zu keiner Früherkennung.

Durch das Screening können Schäden durch chirurgische Eingriffe, insbesondere durch die vollständige Entfernung der Eierstöcke bei Frauen ohne Eierstockkrebs und durch schwerwiegende chirurgische Komplikationen, entstehen.

Tabelle 8: Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL:

	Keine Hinweise auf Nutzen <i>Daten aus vergleichenden Studien weisen nicht auf reduzierte Mortalität hin</i>	Hinweise auf Nutzen	Belege für Nutzen
Keine Hinweise auf Schaden	<i>unklar</i>	<i>tendenziell positiv</i>	<i>positiv</i>
Hinweise auf Schaden	<i>Tendenziell negativ</i>	<i>unklar</i>	<i>tendenziell positiv</i>
Belege für Schaden <i>unnötige Folgeeingriffe mit möglichen Komplikationen und psychische Belastung durch falsch positive Befunde</i>	<i>negativ</i>	<i>tendenziell negativ</i>	<i>unklar</i>

Insgesamt bewerten wir die IGeL „Transvaginaler Ultraschall zur Früherkennung eines Ovarialkarzinoms“ weiterhin als „negativ“.

9 Literaturverzeichnis

- [1] ABIM Foundation. Screening tests for ovarian cancer. 2020. Choosing wisely; letzter Zugriff: 12.10.2020. <https://www.choosingwisely.org/patient-resources/screening-tests-for-ovarian-cancer/>
- [2] Andersen, M.R., Drescher, C.W., Zheng, Y., Bowen, D.J., Wilson, S., et al. Changes in cancer worry associated with participation in ovarian cancer screening. *Psychooncology*, 2007; 16 (9): 814-820
- [3] Buhling, K.J., Lezon, S., Eulenburg, C., Schmalfeldt, B. The role of transvaginal ultrasonography for detecting ovarian cancer in an asymptomatic screening population: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet*, 2017; 295 (5): 1259-1268
- [4] Buttman-Schweiger, N., Kraywinkel, K. Epidemiologie von Eierstockkrebs in Deutschland. *Onkologie*, 2019; 25 (2): 92-98
- [5] Buys, S.S., Partridge, E., Black, A., Johnson, C.C., Lamerato, L., et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *Jama*, 2011; 305 (22): 2295-2303
- [6] Campbell, S., Bhan, V., Royston, P., Whitehead, M.I., Collins, W.P. Transabdominal ultrasound screening for early ovarian cancer. *BMJ*, 1989; 299: 1363-1367
- [7] Deutsche Krebsgesellschaft. Eierstockkrebs. 2020. letzter Zugriff: 04.11.2020. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/andere-krebsarten/eierstockkrebs.html>
- [8] Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. 2020. AWMF-Registernummer: 032/035OL; Version 4.0.
- [9] Duda, V., Rode, G., Thein, C., Schulz, K.D. Vaginalsonographie: Pilotstudie für den Einsatz als Ovarial-Screening-Verfahren. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 1990; 50 (5): 388-393
- [10] Europäisches Parlament, Rat der Europäischen Union Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. *Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften*, 2000; L18: L18/11-L18/15
- [11] Fotopoulou, C., Hall, M., Cruickshank, D., Gabra, H., Ganesan, R., et al. British Gynaecological Cancer Society (BGCS) epithelial ovarian/fallopian tube/primary peritoneal cancer guidelines: recommendations for practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017; 213: 123-139
- [12] Fung, M.F., Bryson, P., Johnston, M., Chambers, A. Screening postmenopausal women for ovarian cancer: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can*, 2004; 26 (8): 717-728
- [13] Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme. oKFE-Richtlinie/oKFE-RL in der Fassung vom 19. Juli 2018 veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 18.10.2018 B3, in Kraft getreten am 19. Oktober 2018, zuletzt geändert am 18. Juni 2020, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 27.08.2020 B3, in Kraft getreten am 28. August 2020. 2020. letzter Zugriff: 05.10.2020. <https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2237/oKFE-RL-2020-06-18-iK-2020-08-28.pdf>
- [14] Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungs-Richtlinie / KFE-RL) in der Fassung vom 18. Juni 2009 veröffentlicht im Bundesanzeiger 2009, Nr. 148a in Kraft getreten am 3. Oktober 2009 zuletzt geändert am 18. Juni 2020, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 27.08.2020 B3, in Kraft getreten am 28.08.2020. 2020. letzter Zugriff: 22.10.2019. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1811/KFE-RL_2018-07-19_iK-2019-04-18.pdf

- [15] Grossman, D.C., Curry, S.J., Owens, D.K., Barry, M.J., Davidson, K.W., et al. Screening for Ovarian Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama*, 2018; 319 (6): 588-594
- [16] Henderson, J.T., Webber, E.M., Sawaya, G.F. Screening for ovarian cancer: An updated evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. 2018. Evidence Synthesis Number 157; Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality.
- [17] Henderson, J.T., Webber, E.M., Sawaya, G.F. Screening for Ovarian Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama*, 2018; 319 (6): 595-606
- [18] Higgins, R.V., van Nagell, J.R., Donaldson, E.S., Gallion, H.H., Pavlik, E.J., et al. Transvaginal sonography as a screening method for ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 1989; 34 (3): 402-406
- [19] Jacobs, I.J., Menon, U., Ryan, A., Gentry-Maharaj, A., Burnell, M., et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2016; 387 (10022): 945-956
- [20] Kurman, R.J., Visvanathan, K., Roden, R., Wu, T.C., Shih Ie, M. Early detection and treatment of ovarian cancer: shifting from early stage to minimal volume of disease based on a new model of carcinogenesis. *Am J Obstet Gynecol*, 2008; 198 (4): 351-356
- [21] Medeiros, L.R., Rosa, D.D., da Rosa, M.I., Bozzetti, M.C. Accuracy of ultrasonography with color Doppler in ovarian tumor: a systematic quantitative review. *Int J Gynecol Cancer*, 2009; 19 (7): 1214-1220
- [22] Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen. IGeL-Report 2018. Versichertenbefragung des MDS/IGeL-Monitor. 2018. Essen: MDS, letzter Zugriff: 12.10.2020. https://www.igel-monitor.de/fileadmin/user_upload/IGeL-Report_2018_Kurzbericht_2018-05-02_.pdf
- [23] Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen. IGeL-Report 2020. Versichertenbefragung des MDS/IGeL-Monitor. 2020. Essen: MDS; letzter Zugriff: 12.10.2020. https://www.igel-monitor.de/fileadmin/Downloads/Presse/2020_05_25_PK_IGEL_Report_2020_COVID/20_08_25_Kurzbericht_IGeL-Report_2020.pdf
- [24] Nash, Z., Menon, U. Ovarian cancer screening: Current status and future directions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2020; 65: 32-45
- [25] orpha.net. Eierstockkrebs. 2020. letzter Zugriff: 04.11.2020. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=18741&MISSING%20CONTENT=Eierstockkrebs&search=Disease_Search_Simple
- [26] Pinsky, P.F., Miller, E.A., Zhu, C.S., Prorok, P.C. Overall mortality in men and women in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *J Med Screen*, 2019; 26 (3): 127-134
- [27] Pinsky, P.F., Yu, K., Kramer, B.S., Black, A., Buys, S.S., et al. Extended mortality results for ovarian cancer screening in the PLCO trial with median 15years follow-up. *Gynecol Oncol*, 2016; 143 (2): 270-275
- [28] Reade, C.J., Riva, J.J., Busse, J.W., Goldsmith, C.H., Elit, L. Risks and benefits of screening asymptomatic women for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*, 2013; 130 (3): 674-681
- [29] Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 2019. 12. Ausgabe, letzter Zugriff: 01.10.2020.

https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html

- [30] Rustin, G., van der Burg, M., Griffin, C., Qian, W., Swart, A.M. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer. *Lancet*, 2011; 377 (9763): 380-381
- [31] Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of epithelial ovarian cancer. 2018. SIGN publication number 135; Edinburgh: SIGN
- [32] Shea, B.J., Reeves, B.C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. 2017; 358 j4008
- [33] Taube, E.T., Braicu, I., Kunze, C.A., Kulbe, H., Schmitt, W.D., et al. Aktuelle Aspekte der Diagnostik von Ovarialtumoren. *Onkologe*, 2019; 25 (2): 99-106
- [34] Wegwarth, O., Gigerenzer, G. US gynecologists' estimates and beliefs regarding ovarian cancer screening's effectiveness 5 years after release of the PLCO evidence. *Sci Rep*, 2018; 8 (1): 17181
- [35] Wegwarth, O., Pashayan, N. When evidence says no: gynaecologists' reasons for (not) recommending ineffective ovarian cancer screening. *BMJ Qual Saf*, 2020; 29 (6): 521-524
- [36] Zok, K. Private Zusatzleistung in der Arztpraxis. Ergebnisse einer bundesweiten Repräsentativ-Umfrage unter gesetzlich Versicherten. *WIdOmonitor*, 2019; 16: 1

10 Anhang 1: für die Analyse ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Literatur

1. Bell, R., Petticrew, M., Luengo, S., Sheldon, T.A. Screening for ovarian cancer: a systematic review. Health Technol Assess, 1998; 2: 2.
2. Carlson, K.J., Skates, S.J., Singer, D.E. Screening for ovarian cancer. Ann Intern Med, 1994; 121: 124-132.

11 Anhang 2: Recherchestrategien

Medline/Medline in Process (Pubmed, systematische Übersichtsarbeiten)

```
(Ovarian Neoplasms[mesh] OR (ovaria*[tiab]) AND (tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] OR cancer[mesh] OR cancer[tiab] OR cancers[tiab] OR carcinoma[tiab] OR carcinomas[tiab] OR neoplasms [Mesh] OR neoplasm[tiab] OR neoplasms[tiab]))AND (ultrasonography[mesh] OR ultrasonograph*[tiab] OR echograph*[tiab] OR sonograph*[tiab])AND ((systematic[Title/Abstract] OR medline[Title/Abstract] OR pubmed[Title/Abstract]) AND review[Title/Abstract] OR meta analysis[Publication Type])NOT ((Comment[Publication Type] OR Letter[Publication Type] OR Editorial [Publication Type]) OR (animals[MeSH] NOT animals[MeSH] AND humans[MeSH]))
```

Medline (Pubmed, randomisierte kontrollierte Studien)

```
(Ovarian Neoplasms[mesh] OR (ovaria*[tiab]) AND (tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] OR cancer[mesh] OR cancer[tiab] OR cancers[tiab] OR carcinoma[tiab] OR carcinomas[tiab] OR neoplasms [Mesh] OR neoplasm[tiab] OR neoplasms[tiab])) AND (ultrasonography[mesh] OR ultrasonograph*[tiab] OR echograph*[tiab] OR sonograph*[tiab]) AND (Randomized Controlled Trial [PTyp] randomized [TiAb] OR randomised [TiAb] randomly [TiAb] OR trial [TiAb]) NOT (animals [MeSH Terms] NOT humans [MeSH Terms]) AND ("2017/11/21"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez])
```

Cochrane Library (Datenbanken, DARE, Cochrane Reviews)

#1[mesh]: Ovarian Neoplasms

#2 [title, abstract, keywords]: ovaria*

#3[title, abstract, keywords]: tumor* OR tumour* OR cancer OR cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR neoplasms OR neoplasm OR neoplasms

#4: #2 AND #3

#5: #1 OR #4

#6 [mesh]: ultrasonography

#9: #5 AND #6

Limits: CENTRAL (Last 2 years)