

# Früherkennung von Darmkrebs bei Personen mit familiärem Risiko

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'ABSCHLUSSBERICHT' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

**ABSCHLUSSBERICHT**

Projekt: S23-01

Version: 1.0

Stand: 19.11.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1883

DOI: 10.60584/S23-01

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Früherkennung von Darmkrebs bei Personen mit familiärem Risiko

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

23.11.2023

## **Interne Projektnummer**

S23-01

## **DOI-URL**

<https://doi.org/10.60584/S23-01>

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Siegburger Str. 237  
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

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

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

**ISSN: 1864-2500**

**Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Früherkennung von Darmkrebs bei Personen mit familiärem Risiko; Abschlussbericht [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/S23-01>.

**Schlagwörter**

Früherkennung von Krebs, Reihenuntersuchung, Kolorektale Tumoren, Familiäres Darmkrebsrisiko, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

**Keywords**

Early Detection of Cancer, Mass Screening, Colorectal Neoplasms, Family History, Benefit Assessment, Systematic Review

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – 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 A9 zusammenfassend dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

#### **Externe Sachverständige**

- Robert Hüneburg, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

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

#### **Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der Berichterstellung wurden Betroffene konsultiert.

An dem Betroffenenengespräch nahmen 2 Personen teil.

Ziel des Betroffenenengesprächs war es, Informationen zu folgenden Themenbereichen zu erhalten: Erwartungen an die Früherkennungsuntersuchung und Motivation zur Teilnahme, Erfahrungen mit der Untersuchung, Konsequenzen von Ergebnissen und Sorgen in Bezug auf die Screening-Untersuchung.

Das IQWiG dankt den Betroffenen für ihre Beteiligung an dem persönlichen Austausch. Die Betroffenen waren nicht in die Berichterstellung eingebunden.

#### **Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Markus von Pluto Prondzinski
- Konstanze Angelescu
- Thorsten Busan
- Catharina Brockhaus

- Marco Knelangen
- Silke Richter-Mang
- Stefan Sauerland
- Wiebke Sieben
- Dorothea Sow
- Sibylle Sturtz

## **Kernaussage**

### ***Fragestellung***

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung einer Früherkennung von Darmkrebs bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko. Dieses Ziel wurde in 2 Teilzielen bearbeitet:

- Teilziel 1 (direkte Evidenz): Bewertung von Nutzen und Schaden einer Darmkrebsfrüherkennung im Vergleich zu keiner spezifischen Darmkrebsfrüherkennung bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko
- Teilziel 2 (indirekte Evidenz): Bewertung der Übertragbarkeit von Erkenntnissen zur Darmkrebsfrüherkennung in der Gesamtbevölkerung von mindestens 50 Jahren auf Personen unter 50 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko

### ***Fazit***

#### *Direkte Evidenz zur Darmkrebsfrüherkennung bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko*

Zur Fragestellung eines systematischen Screenings von Personen mit familiärem Darmkrebsrisiko und einem Alter unter 50 Jahren liegt keine direkte Evidenz vor (keine vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette).

#### *Indirekte Evidenz zur Darmkrebsfrüherkennung (Übertragbarkeit)*

Die umfangreiche Suche nach Studien zur Frage der Übertragbarkeit von Erkenntnissen zur Darmkrebsfrüherkennung bei Personen von mindestens 50 Jahren, bei denen ein familiäres Darmkrebsrisiko nicht bekannt ist, auf Personen unter 50 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko ergab insgesamt nur wenig Evidenz zu den einzelnen Teilaspekten der Übertragbarkeit. Nur zu einem Übertragbarkeitsaspekt – nämlich zur diagnostischen Güte und den direkten (Neben-)Wirkungen der etablierten Screeningtests – spricht die identifizierte Evidenz für Übertragbarkeit von Erkenntnissen. Bei den weiteren Übertragbarkeitsaspekten spricht die identifizierte Evidenz weder für noch gegen Übertragbarkeit oder es liegt keine Evidenz vor. In der Gesamtschau der insgesamt eher spärlichen Evidenz zu zentralen Übertragbarkeitsaspekten bleibt daher offen, ob der nachgewiesene Nutzen der Darmkrebsfrüherkennung für Personen von mindestens 50 Jahren, bei denen ein familiäres Darmkrebsrisiko nicht bekannt ist, sich auch in ähnlicher Weise bei unter 50-jährigen Personen mit familiärem Darmkrebsrisiko erreichen ließe.

#### *Empfehlungen zur Begleitevaluation im Falle der Erweiterung der Darmkrebsfrüherkennung*

Falls die Darmkrebsfrüherkennung bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko trotz der spärlichen Evidenz in Deutschland eingeführt wird, sollte eine Begleitevaluation erfolgen, z. B. durch einen Vergleich mit der Situation in einem anderen

Land, in dem kein solches Risikogruppenscreening etabliert ist. Der vorliegende Bericht enthält ausführliche Empfehlungen zur Ausgestaltung einer solchen Begleitevaluation.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Kernaussage .....</b>	<b>v</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>xiii</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>xv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>xvi</b>
<b>1 Hintergrund .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung .....</b>	<b>4</b>
<b>3 Methoden.....</b>	<b>5</b>
<b>4 Ergebnisse .....</b>	<b>9</b>
<b>4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....</b>	<b>9</b>
<b>4.2 Teilziel 1: Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette bei         Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko.....</b>	<b>9</b>
<b>4.3 Teilziel 2a: Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette bei         Personen von mindestens 50 Jahren mit familiärem Risiko.....</b>	<b>9</b>
4.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	10
4.3.2 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte .....	11
4.3.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten .....	12
4.3.3.1 Ergebnisse zu den Endpunkten KRK-spezifische Mortalität und Auftreten des KRK.....	12
<b>4.4 Teilziel 2b: Studien zum (natürlichen) Verlauf des KRK bei Personen mit         familiärem Risiko .....</b>	<b>13</b>
4.4.1 Beschreibung der in die Bewertung eingeschlossenen SÜ .....	13
4.4.2 Übersicht der Zielgrößen zum natürlichen Verlauf.....	15
4.4.3 Ergebnisse zu den Zielgrößen zum natürlichen Verlauf.....	16
<b>4.5 Teilziel 2c: Studien zur diagnostischen Güte und zu Nebenwirkungen von         Screeningtests bei Personen mit familiärem Risiko.....</b>	<b>21</b>
4.5.1 Studien zur diagnostischen Güte.....	21
4.5.1.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien .....	21
4.5.1.2 Übersicht über die untersuchten Zielläsionen.....	25
4.5.1.3 Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte .....	26
4.5.1.3.1 Fortgeschrittene Neoplasien.....	26
4.5.1.3.2 KRK.....	27
4.5.1.3.3 Zusammenfassende Bewertung über sämtliche Studien zur diagnostischen Güte.....	28

4.5.2	Studien zu Nebenwirkungen von Screeningtests.....	28
4.5.2.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien .....	28
4.5.2.2	Übersicht über die untersuchten Nebenwirkungen.....	29
4.5.2.3	Ergebnisse der Studien zu Nebenwirkungen der Screeningtests.....	30
<b>4.6</b>	<b>Teilziel 2d: Studien zur Darmkrebsbehandlung bei Personen mit familiärem Risiko.....</b>	<b>31</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassende Bewertung.....</b>	<b>32</b>
<b>6</b>	<b>Einordnung des Arbeitsergebnisses .....</b>	<b>35</b>
<b>7</b>	<b>Fazit.....</b>	<b>46</b>
	<b>Details des Berichts.....</b>	<b>47</b>
<b>A1</b>	<b>Projektverlauf.....</b>	<b>47</b>
<b>A1.1</b>	<b>Zeitlicher Verlauf des Projekts.....</b>	<b>47</b>
<b>A1.2</b>	<b>Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf .....</b>	<b>47</b>
<b>A2</b>	<b>Methodik gemäß Berichtsplan 1.0.....</b>	<b>49</b>
<b>A2.1</b>	<b>Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko (Teilziel 1) .....</b>	<b>50</b>
A2.1.1	Population.....	50
A2.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention .....	50
A2.1.3	Patientenrelevante Endpunkte .....	50
A2.1.4	Studientypen .....	51
A2.1.5	Studiengröße .....	52
A2.1.6	Publikationssprache.....	52
A2.1.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss .....	52
<b>A2.2</b>	<b>Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette bei Personen von mindestens 50 Jahren mit familiärem Risiko (Teilziel 2a) .....</b>	<b>52</b>
A2.2.1	Population.....	52
A2.2.2	Prüf- und Vergleichsintervention .....	53
A2.2.3	Patientenrelevante Endpunkte .....	53
A2.2.4	Studientypen .....	53
A2.2.5	Studiengröße .....	54
A2.2.6	Publikationssprache.....	54
A2.2.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss .....	54
<b>A2.3</b>	<b>Kriterien für den Einschluss von Studien zum (natürlichen) Verlauf des KRK bei Personen mit familiärem Risiko (Teilziel 2b).....</b>	<b>54</b>
A2.3.1	Population.....	54

A2.3.2	Prüf- und Vergleichsintervention .....	55
A2.3.3	Zielgrößen .....	55
A2.3.4	Studientypen .....	55
A2.3.5	Studiendauer .....	56
A2.3.6	Publikationssprache.....	56
A2.3.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss .....	56
<b>A2.4</b>	<b>Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte und zu Nebenwirkungen von Screeningtests bei Personen mit familiärem Risiko (Teilziel 2c) .....</b>	<b>57</b>
A2.4.1	Population.....	57
A2.4.2	Index- und Referenztest .....	57
A2.4.3	Zielgrößen .....	57
A2.4.4	Studientypen .....	57
A2.4.5	Studiendauer .....	58
A2.4.6	Publikationssprache.....	58
A2.4.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss .....	58
<b>A2.5</b>	<b>Kriterien für den Einschluss von Studien zur Darmkrebsbehandlung bei Personen mit familiärem Risiko (Teilziel 2d) .....</b>	<b>59</b>
A2.5.1	Population.....	59
A2.5.2	Prüf- und Vergleichsintervention .....	59
A2.5.3	Patientenrelevante Endpunkte .....	60
A2.5.4	Studientypen .....	60
A2.5.5	Studiendauer .....	60
A2.5.6	Publikationszeitpunkt .....	61
A2.5.7	Publikationssprache.....	61
A2.5.8	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss .....	61
A2.5.9	Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf .....	61
<b>A2.6</b>	<b>Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....</b>	<b>62</b>
<b>A2.7</b>	<b>Informationsbeschaffung .....</b>	<b>62</b>
A2.7.1	Projektvorbereitende Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten .....	62
A2.7.2	Informationsbeschaffung von Studien .....	62
A2.7.3	Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene .....	66
A2.7.4	Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung .....	66
<b>A2.8</b>	<b>Informationsbewertung und -synthese.....</b>	<b>67</b>

A2.8.1	Systematische Übersichten für die Bewertung der Übertragbarkeit.....	67
A2.8.2	Darstellung der Einzelstudien.....	68
A2.8.3	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse .....	69
A2.8.3.1	Studien in Teilziel 1 .....	69
A2.8.3.2	Studien in Teilziel 2 .....	70
A2.8.4	Metaanalysen .....	70
A2.8.5	Sensitivitätsanalysen .....	72
A2.8.6	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	72
A2.8.7	Aussagen zur Beleglage im Rahmen von Teilziel 1.....	73
A2.8.8	Aussagen zur Übertragbarkeit von Erkenntnissen zur Darmkrebsfrüherkennung im Rahmen von Teilziel 2.....	73
<b>A3</b>	<b>Details der Ergebnisse .....</b>	<b>75</b>
<b>A3.1</b>	<b>Informationsbeschaffung .....</b>	<b>75</b>
A3.1.1	Projektvorbereitende Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten .....	75
A3.1.2	Primäre Informationsquellen .....	75
A3.1.2.1	Bibliografische Datenbanken .....	75
A3.1.2.1.1	Schritt A: Umfassende Informationsbeschaffung für Teilziel 1 und Teilziel 2a.....	75
A3.1.2.1.2	Schritt B und Schritt C: Fokussierte Informationsbeschaffung für Teilziel 2b bis Teilziel 2d .....	76
A3.1.2.2	Studienregister.....	79
A3.1.2.2.1	Schritt A: Umfassende Informationsbeschaffung für Teilziel 1 und Teilziel 2a.....	79
A3.1.2.2.2	Schritt C: Fokussierte Informationsbeschaffung für Teilziel 2c und Teilziel 2d.....	80
A3.1.3	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken .....	80
A3.1.3.1	Anwendung weiterer Suchtechniken.....	80
A3.1.3.1.1	Anhörung.....	80
A3.1.3.2	Autorenanfragen.....	80
A3.1.3.3	Nutzenbewertungen S11-01 und S17-01.....	81
A3.1.4	Resultierender Studienpool.....	81
A3.1.5	Studien ohne berichtete Ergebnisse .....	82
<b>A3.2</b>	<b>Teilziel 1: Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko.....</b>	<b>83</b>
<b>A3.3</b>	<b>Teilziel 2a: Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette bei Personen von mindestens 50 Jahren mit familiärem Risiko.....</b>	<b>84</b>

A3.3.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien .....	84
A3.3.2	Patientenrelevante Endpunkte .....	85
A3.3.2.1	Metaanalysen.....	85
A3.3.2.2	Sensitivitätsanalysen.....	85
A3.3.2.3	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	85
<b>A3.4</b>	<b>Teilziel 2b: Studien zum (natürlichen) Verlauf des KRK bei Personen mit familiärem Risiko .....</b>	<b>86</b>
A3.4.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen SÜ.....	86
A3.4.2	Patientenrelevante Zielgrößen zum natürlichen Verlauf.....	88
A3.4.2.1	Metaanalysen.....	90
A3.4.2.2	Sensitivitätsanalysen.....	90
A3.4.2.3	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	90
<b>A3.5</b>	<b>Teilziel 2c: Studien zur diagnostischen Güte und zu Nebenwirkungen von Screeningtests bei Personen mit familiärem Risiko.....</b>	<b>91</b>
A3.5.1	Studien zur diagnostischen Güte.....	91
A3.5.1.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien .....	91
A3.5.1.2	Zielläsionen .....	93
A3.5.1.2.1	Fortgeschrittene Neoplasien .....	93
A3.5.1.2.1.1	Metaanalysen zur diagnostischen Güte des iFOBT zur Erkennung fortgeschrittener Neoplasien .....	95
A3.5.1.2.2	KRK.....	96
A3.5.1.2.3	Sensitivitätsanalysen .....	97
A3.5.1.2.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	97
A3.5.2	Studien zu Nebenwirkungen von Screeningtests.....	97
A3.5.2.1	Charakteristika der in der Bewertung berücksichtigten Studien.....	97
A3.5.2.2	Patientenrelevante Endpunkte.....	99
A3.5.2.2.1	Nebenwirkungen der Screeningtests.....	99
A3.5.2.2.2	Metaanalysen .....	99
A3.5.2.2.3	Sensitivitätsanalysen .....	100
A3.5.2.2.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	100
<b>A3.6</b>	<b>Teilziel 2d: Studien zur Darmkrebsbehandlung bei Personen mit familiärem Risiko.....</b>	<b>100</b>
<b>A4</b>	<b>Kommentare.....</b>	<b>101</b>
<b>A4.1</b>	<b>Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten.....</b>	<b>101</b>
<b>A4.2</b>	<b>Kritische Reflexion des Vorgehens.....</b>	<b>102</b>
<b>A4.3</b>	<b>Würdigung der Anhörung zum Vorbericht .....</b>	<b>103</b>

<b>A5</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>122</b>
<b>A6</b>	<b>Studienlisten.....</b>	<b>130</b>
<b>A6.1</b>	<b>Liste der gesichteten systematischen Übersichten.....</b>	<b>130</b>
<b>A6.2</b>	<b>Liste der ausgeschlossenen Publikationen zum Thema aus der bibliografischen Recherche .....</b>	<b>130</b>
<b>A7</b>	<b>Bewertung der Qualität der SÜ Henrikson 2015.....</b>	<b>134</b>
<b>A8</b>	<b>Suchstrategien .....</b>	<b>135</b>
<b>A8.1</b>	<b>Bibliografische Datenbanken.....</b>	<b>135</b>
<b>A8.2</b>	<b>Studienregister .....</b>	<b>145</b>
<b>A9</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen .....</b>	<b>147</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte .....	11
Tabelle 2: Übersicht über die Zielgrößen zum natürlichen Verlauf, zu denen aus der eingeschlossenen systematischen Übersicht Ergebnisse für den Vergleich zwischen Personen mit und ohne familiäres KRK-Risiko berichtet wurden .....	15
Tabelle 3: Übersicht über die Ergebnisse aus Henrikson 2015 zu den Zielgrößen zum natürlichen Verlauf .....	20
Tabelle 4: Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte .....	22
Tabelle 5: Definition fortgeschrittener Neoplasien in den Studien zur diagnostischen Güte .....	23
Tabelle 6: Übersicht über die relevanten Zielläsionen, zu denen in den Studien zur diagnostischen Güte Ergebnisse berichtet wurden.....	25
Tabelle 7: Übersicht über Studien mit Ergebnissen zu unerwünschten Ereignissen von Screeningtests.....	30
Tabelle 8: Übersicht über die Aussagen zur Übertragbarkeit pro Teilziel .....	34
Tabelle 9: Übersicht über Erkenntnislücken von besonderer Relevanz für die Bewertung der Übertragbarkeit.....	39
Tabelle 10: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko .....	52
Tabelle 11: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette bei Personen von mindestens 50 Jahren mit familiärem Risiko .....	54
Tabelle 12: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien zum (natürlichen) Verlauf bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko.....	56
Tabelle 13: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko .....	59
Tabelle 14: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien zur Darmkrebsbehandlung bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko .....	61
Tabelle 15: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit .....	73
Tabelle 16: Übersicht über Autorenanfragen .....	80
Tabelle 17: Über Nutzenbewertung S17-01 identifizierte Studien.....	81
Tabelle 18: Studienpool der Nutzenbewertung.....	82
Tabelle 19: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse.....	83

Tabelle 20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie .....	84
Tabelle 21: Ein- / Ausschlusskriterien für Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in den eingeschlossenen Studien .....	84
Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulation.....	85
Tabelle 23: Charakterisierung der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit zu Teilziel 2b .....	86
Tabelle 24: Charakterisierung der relevanten Studien aus der systematischen Übersichtsarbeit Henrikson 2015 zu Teilziel 2b .....	87
Tabelle 25: Ergebnisse aus Henrikson 2015.....	88
Tabelle 26: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte .....	91
Tabelle 27: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien zur diagnostischen Güte .....	92
Tabelle 28: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte des iFOBT zur Erkennung fortgeschrittener Neoplasien (Vierfeldertafel).....	93
Tabelle 29: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte des iFOBT zur Erkennung fortgeschrittener Neoplasien (Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV).....	94
Tabelle 30: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte des iFOBT zur Erkennung des KRK (Vierfeldertafel) .....	96
Tabelle 31: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte des iFOBT zur Erkennung des KRK (Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV) .....	96
Tabelle 32: Charakterisierung der berücksichtigten Studien zu Nebenwirkungen .....	97
Tabelle 33: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien zu Nebenwirkungen....	98
Tabelle 34: Ergebnisse der in Teilziel 2c berücksichtigten Studien zu Nebenwirkungen der Indextests.....	99
Tabelle 35: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht .....	104
Tabelle 36: Bewertung der Qualität der Ergebnisse zur systematischen Übersicht Henrikson 2015 anhand von AMSTAR 2.....	134

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Überblick über den Ablauf der Informationsbeschaffung.....	64
Abbildung 2: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion zu Schritt A: Recherche nach vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko und bei Personen aus der Gesamtbevölkerung (Teilziele 1 und 2a) .....	76
Abbildung 3: Ergebnis der fokussierten Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion zu Schritt B: Recherche nach systematischen Übersichten zum natürlichen Verlauf, zur diagnostischen Güte und zu Nebenwirkungen von Screeningtests und zur Darmkrebsbehandlung (Teilziele 2b bis 2d) .....	77
Abbildung 4: Ergebnis der fokussierten Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion zu Schritt C: Recherche nach Primärstudien zur diagnostischen Güte und zu Nebenwirkungen von Screeningtests (Teilziel 2c) .....	78
Abbildung 5: Ergebnis der fokussierten Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion zu Schritt C: Recherche nach Primärstudien zur Darmkrebsbehandlung (Teilziel 2d).....	79
Abbildung 6: Forest Plot für die bivariaten Metaanalysen zur Sensitivität und Spezifität des iFOBT für die Erkennung fortgeschrittener Neoplasien bei Personen ohne familiäres KRK-Risiko .....	95
Abbildung 7: Forest Plot für die bivariaten Metaanalysen zur Sensitivität und Spezifität des iFOBT für die Erkennung fortgeschrittener Neoplasien bei Personen mit familiärem KRK-Risiko.....	95

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AMSTAR 2	A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2
BMI	Body-Mass-Index
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis
FOBT	Test auf okkultes Blut im Stuhl / fäkaler Okkultbluttest
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gFOBT	guajakbasierter Test auf okkultes Blut im Stuhl
HNPCC	hereditäres nicht polypöses kolorektales Karzinom
HTA	Health Technology Assessment
IDR	Incidence Density Ratio (Inzidenzdichtequotient)
iFOBT	immunologischer Test auf okkultes Blut im Stuhl
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KRK	kolorektales Karzinom
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NordICC	Nordic-European Initiative on Colorectal Cancer
NPV	negativer prädiktiver Wert
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer screening
PPV	positiver prädiktiver Wert
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SSL	sessil serratierte Läsion
SÜ	systematische Übersicht
TNM	Tumorstadieneinteilung nach Tumorausdehnung (T = Tumor), Lymphknotenbefall (N = Nodi lymphatici) und Metastasierung (M = Metastase)

## 1 Hintergrund

Das kolorektale Karzinom (KRK) oder Darmkrebs gilt gemäß Schätzung der Internationalen Agentur für Krebsforschung aus dem Jahr 2020 weltweit bei Frauen als die zweithäufigste und bei Männern als die dritthäufigste Krebserkrankung unter allen Krebsneuerkrankungen [1]. Sowohl für Frauen als auch für Männer wurde das KRK als dritthäufigste Krebstodesursache geschätzt [1]. Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) zufolge trifft diese Situation jeweils auch für Frauen und Männer in Deutschland zu [2].

Das KRK entsteht in ca. 70 % der Fälle aus langsam wachsenden, zunächst gutartigen Neubildungen (Adenomen), die sich in der Schleimhaut des Kolons und des Rektums bilden und oft polypös sind [3,4]. Nach dem Modell der Adenom-Karzinom-Sequenz [5] können Adenome über verschiedene Stadien heranwachsen, in die tieferen Schichten der Darmwand eindringen und bösartig werden. Dazu entstehen 25 % bis 30 % der KRKs auf dem Boden von sessil serratierten Läsionen (SSLs), somit durch den SSL-Karzinom-Weg [4]. Früherkennungsuntersuchungen auf Darmkrebs haben 2 Ziele: Zum einen sollen Adenome entdeckt und entfernt werden, bevor sie bösartig werden. Zum anderen sollen Karzinome identifiziert werden, bevor diese symptomatisch werden und metastasieren. Im Ergebnis sollen die Morbidität, insbesondere die KRK-Neuerkrankungsrate, und die (darmkrebspezifische) Mortalität gesenkt werden [6].

Eine organisierte Darmkrebsfrüherkennung wird in Deutschland gegenwärtig gesetzlich Krankenversicherten ab dem Alter von 50 Jahren angeboten. Ab einem Alter von 50 Jahren besteht dabei für Frauen und Männer die Option einer Früherkennung mittels immunologischen Tests auf okkultes Blut im Stuhl (iFOBT). Für Männer besteht ab diesem Alter die Alternative einer Früherkennung mittels Koloskopie (Darmspiegelung). Ab einem Alter von 55 Jahren besteht für beide Geschlechter die Wahl zwischen iFOBT und Koloskopie. Ist das Ergebnis des iFOBT positiv, so besteht Anspruch auf die Durchführung einer Koloskopie zur Abklärung. Der Anspruch auf Koloskopien als Früherkennungsuntersuchung ist auf insgesamt 2 begrenzt, wobei die 2. frühestens 10 Jahre nach der 1. durchgeführt wird [6].

Neben dem iFOBT und der Koloskopie gibt es weitere Verfahren zur Darmkrebsfrüherkennung wie die Sigmoidoskopie als alternatives endoskopisches Verfahren (Darmspiegelung von Sigma und Rektum) oder den guajakbasierten fäkalen Okkultbluttest (gFOBT), den Vorgänger des iFOBT [7].

Werden im Zuge einer endoskopischen (Screening-)Untersuchung Adenome, SSLs oder Frühkarzinome identifiziert, erfolgt – sofern möglich – eine komplette Abtragung der Läsion (Polypektomie) im Rahmen derselben oder nachfolgenden Koloskopiesitzung mit sich daran anschließenden Kontrollkoloskopien. Wird Darmkrebs im Zuge dieser Untersuchungen identifiziert, besteht die Behandlung aus einer endoskopischen oder operativen

Tumorresektion, die gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie sein kann. Beim Rektumkarzinom kann je nach Lokalisation eine neoadjuvante Radiochemotherapie vor einer Operation notwendig sein, es gibt aber auch die Option einer total neoadjuvanten Therapie mit einem Organerhalt [7-9].

Bei der gegenwärtigen Darmkrebsfrüherkennung in Deutschland handelt es sich um eine bevölkerungsweite Früherkennung. Eine organisierte Darmkrebsfrüherkennung spezifisch für Risikogruppen erfolgt gegenwärtig nicht. Es gibt mehrere Personengruppen, für die ein familiäres KRK-Risiko bekannt ist. Eine der derzeit bekannten Risikogruppen bilden Personen, die mindestens einen an Darmkrebs erkrankten Verwandten 1. oder 2. Grades haben, ohne dass eine konkrete genetische Ursache bekannt ist [7] (auch Personen mit positiver Familienanamnese genannt). Diese Personengruppe hat ein ca. 2-fach bis ca. 4-fach höheres Risiko, an Darmkrebs zu erkranken, als Personen ohne positive Familienanamnese [10,11]. Man spricht in diesem Fall daher von Personen mit familiärem Darmkrebsrisiko. Da das Angebot einer Früherkennung erst ab einem Alter von 50 Jahren besteht, haben Personen mit familiärem Darmkrebsrisiko unter 50 Jahren gegenwärtig keinen Anspruch auf Teilnahme an der organisierten Darmkrebsfrüherkennung.

Weitere bekannte Risikogruppen bilden Personen mit erblichen Erkrankungen wie dem Lynch Syndrom (früher hereditäres nicht polypöses kolorektales Karzinom [HNPCC] genannt) oder familiärer adenomatöser Polyposis (FAP) sowie Personen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Für diese Risikogruppen bestehen eigene Empfehlungen zur Früherkennung und Vorbeugung von Darmkrebs [7]. Diese Risikogruppen werden im vorliegenden Bericht deshalb nicht untersucht.

Die vorliegende Bewertung ist auf die Beantwortung der Frage ausgerichtet, was zum Nutzen und Schaden einer Darmkrebsfrüherkennung bei Personen mit familiärem Darmkrebsrisiko unter 50 Jahren bekannt ist. Diese Frage war bereits Teil der vorangegangenen Nutzenbewertungen S11-01 [10] und S17-01 [12] des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). In beiden Nutzenbewertungen blieb der Nutzen und Schaden einer Darmkrebsfrüherkennung bei Personen mit familiärem Darmkrebsrisiko mangels (geeigneter) Daten unklar.

Angesichts des Fehlens von Evidenz zum Nutzen und Schaden einer Darmkrebsfrüherkennung in dieser Personengruppe wurde im Abschlussbericht S11-01 ein möglicher alternativer Bewertungsweg neben der Suche nach vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette skizziert, nämlich die systematische und evidenzgestützte Beantwortung der Frage, ob Erkenntnisse zum Nutzen eines Darmkrebscreenings in der Gesamtbevölkerung auf die Gruppe der Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko übertragen werden können. Es wurde ausgeführt, dass dazu unter anderem bewertet werden müsse, ob die Adenom-Karzinom-Sequenz (aus heutiger Sicht zu ergänzen um den SSL-Karzinom-Weg), die

Erkennbarkeit von Adenomen, die Behandelbarkeit von Karzinomen und das Auftreten von Komplikationen bei endoskopischen Vorsorgeuntersuchungen in den beiden Personengruppen vergleichbar sind [10].

Im vorliegenden Bericht wird – neben einem Update bestimmter Fragestellungen der Nutzenbewertung einer Darmkrebsfrüherkennung bei Personen mit familiärem Darmkrebsrisiko unter 55 Jahren im Projekt S17-01 – untersucht, inwieweit eine Übertragbarkeit von Erkenntnissen zur Darmkrebsfrüherkennung von Personen von mindestens 50 Jahren ohne familiäres KRK-Risiko auf Personen unter 50 Jahren mit familiärem KRK-Risiko gegeben ist.

## 2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung einer Früherkennung von Darmkrebs bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko. Dieses Ziel wurde in die folgenden Teilziele aufgliedert:

- Teilziel 1: Bewertung von Nutzen und Schaden einer Darmkrebsfrüherkennung im Vergleich zu keiner spezifischen Darmkrebsfrüherkennung bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko
- Teilziel 2: Bewertung der Übertragbarkeit von Erkenntnissen zur Darmkrebsfrüherkennung in der Gesamtbevölkerung von mindestens 50 Jahren auf Personen unter 50 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko

Teilziel 2 sollte bearbeitet werden, falls zu Teilziel 1 keine (aussagekräftige) Evidenz identifiziert wurde.

### 3 Methoden

Bewertet werden sollte die Früherkennung von Darmkrebs bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko. Die Bewertung wurde in 2 Teilzielen verfolgt:

Teilziel 1 war auf die Bewertung des Nutzens und Schadens einer Darmkrebsfrüherkennung im Vergleich zu keiner spezifischen Darmkrebsfrüherkennung bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko gerichtet. Hier wurden vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko eingeschlossen, in denen eine Darmkrebsfrüherkennung mit keiner spezifischen Darmkrebsfrüherkennung hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte verglichen wurde. Es wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), quasirandomisierte kontrollierte Studien und prospektive vergleichende Kohortenstudien eingeschlossen.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Gesamtüberleben
- krankheitsspezifisches (tumorspezifisches) Überleben
- Auftreten des KRK
- Auftreten fortgeschrittener Adenome
- Auftreten fortgeschrittener SSLs
- gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie psychosoziale Aspekte
- Schäden, die sich direkt und indirekt aus dem zur Darmkrebsfrüherkennung eingesetzten Test oder aus nachfolgenden diagnostischen Untersuchungen ergeben, einschließlich der Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen

Sollte keine (aussagekräftige) Evidenz zu Teilziel 1 identifiziert werden können, so war eine Bewertung der Übertragbarkeit von Erkenntnissen zur Darmkrebsfrüherkennung in der Normalbevölkerung von mindestens 50 Jahren auf die Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko geplant (Teilziel 2). Anstelle des Begriffs der Normalbevölkerung wird im Folgenden der Begriff der Gesamtbevölkerung verwendet. Unter der Gesamtbevölkerung werden Personen ohne spezifisch erhöhtes Darmkrebsrisiko bzw. Personen, bei denen ein familiäres Darmkrebsrisiko nicht bekannt ist, verstanden. Betrachtet wurden:

- Effekte einer Darmkrebsfrüherkennung in vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette (Teilziel 2a)
- Erkenntnisse zum (natürlichen) Verlauf des KRK (Teilziel 2b)
- Daten zur diagnostischen Güte und zu direkten (Neben-)Wirkungen der etablierten Screeningtests (Teilziel 2c)

- Daten zur Darmkrebsbehandlung bei Personen mit familiärem KRK-Risiko (Teilziel 2d)

Hinsichtlich der einzelnen Teilziele wurde ein Vergleich zwischen Personen ohne und mit familiärem KRK-Risiko angestrebt.

Parallel zur Erstellung des Berichtsplans 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 systematische Literaturrecherche nach Studien für Teilziel 1 und Teilziel 2a wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials sowie International HTA Database für SR / HTA durchgeführt.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, die Sichtung von Referenzlisten.

In Abhängigkeit von den identifizierten Ergebnissen erfolgte eine fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten beziehungsweise Studien für Teilziel 2b, Teilziel 2c und Teilziel 2d ebenfalls in bibliografischen Datenbanken, Studienregistern und weiteren Suchquellen.

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 der Studien zu Teilziel 1 wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Kriterien des Verzerrungspotenzials bewertet und das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig oder hoch eingestuft. Für die Studien zu Teilziel 2 wurde keine spezifische Bewertung und Dokumentation des Verzerrungspotenzials durchgeführt, da bei der Bewertung der Übertragbarkeit keine Einstufung der Aussagesicherheit vorgenommen wurde. 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.

Für Teilziel 1 wurde für jeden Endpunkt 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.

Für Teilziel 2 wurde zunächst pro Übertragbarkeitsaspekt (Teilziele 2b bis 2d) bewertet, inwiefern Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko mit Personen aus der Gesamtbevölkerung von mindestens 50 Jahren hinsichtlich des betrachteten Aspekts vergleichbar sind. Um bei den Übertragbarkeitsaspekten jeweils von Übertragbarkeit ausgehen zu können, musste zu allen für den Übertragbarkeitsaspekt relevanten Teilaspekten aussagekräftige Evidenz vorliegen, die jeweils für Übertragbarkeit spricht. Für Übertragbarkeit sprachen dabei Ergebnisse, die auf eine Vergleichbarkeit von Personen mit und ohne Risiko hinsichtlich der betrachteten Teilaspekte hindeuteten. Pro Übertragbarkeitsaspekt galten die folgenden Vorgaben:

- Übertragbarkeitsaspekt: Erkenntnisse zum (natürlichen) Verlauf des KRK
  - Um für den natürlichen Verlauf von Übertragbarkeit ausgehen zu können, mussten zu allen besonders wichtigen Merkmalen, die den natürlichen Verlauf des KRK beschreiben, aussagekräftige Daten vorliegen, die auf eine Vergleichbarkeit hindeuten. Dies umfasst das Entartungsrisiko bzw. die Progressionsgeschwindigkeit von Präkanzerosen, das Metastasierungsrisiko sowie mit Präkanzerosen und Karzinomen verbundene Symptome.
- Übertragbarkeitsaspekt: Diagnostische Güte und direkte (Neben-)Wirkungen der etablierten Screeningtests
  - Um für diesen Übertragbarkeitsaspekt insgesamt von einer Übertragbarkeit ausgehen zu können, mussten sowohl zur diagnostischen Güte als auch zu den direkten (Neben-)Wirkungen der etablierten Screeningtests Daten vorliegen, die mindestens für 1 der etablierten Screeningtests auf eine Vergleichbarkeit hindeuten.
- Übertragbarkeitsaspekt: Darmkrebsbehandlung bei Personen mit familiärem KRK-Risiko
  - Es musste Evidenz mindestens zu 1 nicht medikamentösen Verfahren (z. B. Resektion des Primärtumors, Radiofrequenzablation von Lebermetastasen, etc.) und zu einer medikamentösen Therapie (z. B. Chemotherapie, Anti-epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor[EGFR]-Antikörper, etc.) vorliegen, die Vergleichbarkeit anzeigt.

Aus vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette bei Personen von mindestens 50 Jahren mit familiärem Risiko (Teilziel 2a) hätten Erkenntnisse zum Effekt einer Darmkrebsfrüherkennung gewonnen werden können. Ein Effekt einer Darmkrebsfrüherkennung bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko hätte auf Basis dieser Studien allerdings nur dann angenommen werden können, wenn die Untersuchung der übrigen

Übertragbarkeitsaspekte (Teilziele 2b bis 2d) ergeben hätte, dass insgesamt von einer Übertragbarkeit von Erkenntnissen zur Darmkrebsfrüherkennung bei Personen von mindestens 50 Jahren ohne familiäres Risiko auf Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko auszugehen ist.

Sofern bei einem Übertragbarkeitsaspekt das Fazit zur Übertragbarkeit auch auf Studien basierte, in denen nur Personen von mindestens 50 Jahren eingeschlossen wurden, mussten andere Studien zu diesem Übertragbarkeitsaspekt aufzeigen, dass die relevanten Erkenntnisse auch für Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko gelten.

Evidenz, die für einen der Übertragbarkeitsaspekte sicher gegen Übertragbarkeit sprach, führte regelhaft dazu, dass auch über alle Übertragbarkeitsaspekte hinweg keine Übertragbarkeit angenommen wurde.

Unter Berücksichtigung der Evidenz zu allen Übertragbarkeitsaspekten wurde anschließend bewertet, ob die identifizierte Evidenz insgesamt für oder gegen eine Übertragbarkeit von Erkenntnissen zur Darmkrebsfrüherkennung in der Gesamtbevölkerung von mindestens 50 Jahren auf die Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko spricht oder ob dies aufgrund fehlender oder uneindeutiger Ergebnisse offenbleiben muss. Um insgesamt von Übertragbarkeit ausgehen zu können, musste zu allen Übertragbarkeitsaspekten aussagekräftige Evidenz vorliegen, die jeweils für Übertragbarkeit spricht. Sofern in der Gesamtbetrachtung die identifizierte Evidenz für oder gegen eine Übertragbarkeit sprach (die Frage der Übertragbarkeit also nicht offenbleiben musste), schloss sich eine Prüfung an, ob die Ergebnisse eine günstigere oder ungünstigere Nutzen-Schaden-Relation bei Personen mit familiärem KRK-Risiko im Vergleich zu Personen ohne familiäres KRK-Risiko implizieren.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die umfassende Informationsbeschaffung ergab die folgenden Ergebnisse:

- Teilziel 1 (vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko):
  - keine relevante Studie
- Teilziel 2a (vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette bei Personen von mindestens 50 Jahren mit familiärem Risiko):
  - 1 relevante randomisierte kontrollierte Studie

Es wurde 1 laufende Studie identifiziert. Die letzte Suche fand am 29.02.2024 statt.

Die ergänzende fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten beziehungsweise Studien ergab folgende Ergebnisse:

- Teilziel 2b (Studien zum [natürlichen] Verlauf des KRK bei Personen mit familiärem Risiko):
  - 1 relevante systematische Übersicht (SÜ)
- Teilziel 2c (Studien zur diagnostischen Güte und zu Nebenwirkungen von Screeningtests bei Personen mit familiärem Risiko):
  - 5 relevante Studien zur diagnostischen Güte und zu Nebenwirkungen
- Teilziel 2d (Studien zur Darmkrebsbehandlung bei Personen mit familiärem Risiko):
  - keine relevante Studie

Die letzte Suche fand am 28.03.2024 statt.

### 4.2 Teilziel 1: Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko

Für Teilziel 1 wurde keine relevante Studie identifiziert. Es liegt daher kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer KRK-Früherkennung bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko vor.

### 4.3 Teilziel 2a: Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette bei Personen von mindestens 50 Jahren mit familiärem Risiko

Für Teilziel 2a wurde mit der Studie Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer screening (PLCO) [13] 1 Interventionsstudie der Screeningkette identifiziert.

#### 4.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Die PLCO-Studie (Publikation mit relevanten Ergebnissen für die vorliegende Bewertung: Schoen 2015 [13]) ist eine multizentrische RCT, in der die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer auf ein Screening mittels Sigmoidoskopie im Interventionsarm oder die reguläre medizinische Versorgung im Kontrollarm randomisiert wurden. Die Studie ist Teil der PLCO-Gesamtstudie, in der auch die Früherkennung von Krebserkrankungen der Lunge, der Prostata und der Eierstöcke untersucht wurde. Die Studie wurde von 1993 bis 2001 in 10 Screening-Zentren innerhalb der USA durchgeführt und beinhaltete eine bis zu 13-jährige Nachbeobachtung. In die Studie eingeschlossen wurden Männer und Frauen zwischen 55 und 74 Jahren, bei denen noch kein KRK diagnostiziert worden war. Ab dem Jahr 1995 wurden zudem Personen ausgeschlossen, bei denen in den letzten 3 Jahren eine Koloskopie, Sigmoidoskopie oder ein Kolonkontrasteinlauf durchgeführt wurde. Die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer wurden durch gezielte Anschreiben rekrutiert, die an Personen verschickt wurden, die über öffentlich zugängliche, kommerzielle oder studienzentreneigene Adresslisten identifiziert wurden.

Im Interventionsarm wurde eine Sigmoidoskopie zur KRK-Früherkennung zu Baseline und nach 3 Jahren (Studieneinschluss vor 04/1995) bzw. nach 5 Jahren (Studieneinschluss nach 04/1995) durchgeführt. Über pathologische Befunde im Rahmen der Sigmoidoskopie wurden die Teilnehmerinnen und Teilnehmer und ihre weiterbehandelnden Ärztinnen und Ärzte informiert; die weiterführende Diagnostik und ggf. Behandlung erfolgte außerhalb der Studie. Im Kontrollarm wurde über die normale, im Rahmen der Studie nicht variierte medizinische Versorgung hinaus keine Darmkrebsfrüherkennung durchgeführt („usual care“). Im Kontrollarm wurde dabei bei ca. 47 % der Personen während der Screeningphase eine Sigmoidoskopie oder Koloskopie durchgeführt, nach Abschluss der Screeningphase bei 48 % eine Koloskopie.

Primärer Endpunkt war die krankheitsspezifische Mortalität, bezogen auf das KRK-Screening die KRK-spezifische Mortalität (definiert als Todesfälle infolge eines KRK oder infolge einer KRK-Behandlung). Als sekundäre Endpunkte wurden insbesondere das Auftreten des KRK, Gesamtmortalität, das Tumorstadium sowie screeningbedingte unerwünschte Ereignisse erfasst. Die Daten wurden durch jährliche Befragung der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer per Fragebogen erhoben (z. T. unter Zuhilfenahme bevölkerungsbezogener Krebsregister und amtlicher Sterbefalldaten mit Validierung der dokumentierten Todesursachen durch Sichtung u. a. von Totenscheinen und Obduktionsberichten).

Von ursprünglich 154 900 eingeschlossenen Personen lagen bei 144 768 Personen vollständige Angaben zur Familienanamnese vor, die zu Baseline mittels Fragebogen erfasst wurde. Ein familiäres KRK-Risiko war definiert als mindestens ein erstgradig Verwandter bzw. eine erstgradig Verwandte, bei dem bzw. der ein KRK diagnostiziert worden war (keine Festlegung bezüglich des Erkrankungsalters). 14 961 Personen (10,3 % aller ausgewerteten Personen) hatten ein familiäres KRK-Risiko. 129 808 (89,7 %) Personen hatten kein familiäres KRK-Risiko.

(In der Publikation Schoen 2015 werden zwar 144 768 ausgewertete Personen angegeben; die Summe der Personen mit und ohne familiäres KRK-Risiko ergibt jedoch 144 769 Personen.)

### 4.3.2 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Aus 1 Studie (PLCO-Studie) wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten berücksichtigt. Tabelle 1 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus der eingeschlossenen Studie. Verwertbare Daten wurden für die beiden Endpunkte krankheitsspezifische Mortalität und Auftreten des KRK für die Allgemeinbevölkerung berichtet (Ergebnisse zum Effekt zwischen Personen mit und Personen ohne familiäres Darmkrebsrisiko). Die Endpunkte Gesamtmortalität („survival“ und „all-cause mortality“), Tumorstadium („cancer stage“) und unerwünschte Ereignisse („harms of screening“) wurden als sekundäre Endpunkte erhoben, es wurde jedoch nicht angekündigt, dass für diese Endpunkte eine Auswertung zu Effektunterschieden zwischen Personen mit und Personen ohne familiäres Darmkrebsrisiko erfolgen sollte. (Ergebnisse zu diesen Endpunkten lagen dementsprechend auch nicht vor.) Zu den Endpunkten Auftreten fortgeschrittener Adenome, Auftreten fortgeschrittener SSLs, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen wurden keine Daten berichtet.

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkte									
	Mortalität		Morbidität				LQ	Nebenwirkungen		
	Gesamtüberleben	Krankheitsspezifische (tumorspezifische) Mortalität	Auftreten des KRK	Auftreten fortgeschrittener Adenome	Auftreten fortgeschrittener SSLs	Tumorstadium	Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie psychosoziale Aspekte	Schäden durch Tests / nachfolgende Untersuchungen	Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden	Überdiagnosen
PLCO	– <sup>a</sup>	●	●	–	–	– <sup>a</sup>	–	– <sup>a</sup>	–	–
<p>●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar.                      –: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben).                      a. Keine Ergebnisse für Teilziel 2a: Es wurde angegeben, dass neben dem Auftreten des KRK die Endpunkte Gesamtmortalität (Endpunkte „survival“ und „all-cause mortality“), Überlebenszeit, Tumorstadium („cancer stage“) und screeningbedingte unerwünschte Ereignisse („harms of screening“) als sekundäre Endpunkte erhoben wurden. Es wurde jedoch nicht angekündigt, dass für diese Endpunkte eine Auswertung zu Effektunterschieden zwischen Personen mit und Personen ohne familiäres Darmkrebsrisiko für diese Endpunkte erfolgen sollte.</p> <p>KRK: kolorektales Karzinom; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; PLCO: Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer screening; SSL: sessil serratierte Läsion</p>										

### 4.3.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Die einzigen für die vorliegende Bewertung relevanten Ergebnisse aus der PLCO-Studie lagen für die beiden Endpunkte KRK-spezifische Mortalität und Auftreten des KRK vor (Ergebnisse zum Effekt der Familienanamnese jeweils innerhalb der beiden Studienarme; nicht berichtet wurde der Effekt des Screenings, jeweils für die Personen mit und die Personen ohne familiäres Risiko getrennt).

#### 4.3.3.1 Ergebnisse zu den Endpunkten KRK-spezifische Mortalität und Auftreten des KRK

Für die beiden Endpunkte KRK-spezifische Mortalität und Auftreten des KRK wurde für die Teilpopulationen der Personen mit und ohne familiäres KRK-Risiko die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses ausgewertet (Tod infolge eines KRK oder Auftreten eines KRK). Die mediane Nachbeobachtungszeit für Personen ohne familiäres KRK-Risiko betrug 11,8 Jahre, für diejenigen mit familiärem KRK-Risiko 12,5 Jahre. Das im Kontext der vorliegenden Bewertung relevante Ergebnis sind die Daten zur Interaktion zwischen Familienanamnese und Studienarm hinsichtlich der Zeit bis zu einer KRK-Diagnose oder bis zu einem KRK-spezifischen Todesfall. Hinsichtlich beider Endpunkte war die genannte Interaktion jeweils nicht statistisch signifikant (p-Wert für die Interaktion hinsichtlich des Auftretens des KRK: 0,84; p-Wert für die Interaktion hinsichtlich KRK-spezifischer Mortalität: 0,73).

Für die Gesamtgruppe wurde hinsichtlich beider Endpunkte die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis bezogen auf die Personenzahl ausgewertet (Inzidenzdichte). Im Interventionsarm wurde eine statistisch signifikant geringere KRK-Inzidenz berichtet als im Kontrollarm (Inzidenzdichtequotient [IDR]: 0,79; 95 %-KI: [0,72; 0,85];  $p < 0,001$ ). Im Interventionsarm wurden auch statistisch signifikant weniger KRK-Todesfälle berichtet als im Kontrollarm (IDR: 0,74; 95 %-KI: [0,63; 0,87];  $p < 0,001$ ). Die Effektschätzungen für den Vergleich des Screenings zu keinem Screening wurden nicht differenziert nach Familienanamnese berichtet. Gleichwohl zeigt eine Abschätzung anhand der vorhandenen Daten für die KRK-Inzidenz und die KRK-spezifische Mortalität, dass mit den berichteten p-Werten für die Interaktion keine relevanten Effektunterschiede bei Personen mit und ohne familiäres Risiko bezogen auf Punktschätzung und Konfidenzintervall vereinbar wären. Die Ergebnisse der PLCO-Studie sprechen somit dafür, dass der Screeningeffekt bei Personen von mindestens 55 Jahren (Studienpopulation der PLCO-Studie) nicht durch die Familienanamnese modifiziert wird.

### Zusammenfassende Bewertung

In der PLCO-Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten des Screenings in der Gesamtpopulation hinsichtlich der beiden Endpunkte KRK-spezifische Mortalität und Auftreten des KRK. Gleichzeitig zeigte sich hinsichtlich beider Endpunkte keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Familienanamnese und Studienarm (d. h. kein

unterschiedlicher Effekt des Screenings bei Personen mit und ohne familiäres Risiko). Die statistisch nicht signifikante Interaktion zwischen Familienanamnese und Studienarm gibt also keinen Anlass zu der Vermutung, das Screening könnte bei positiver Familienanamnese einen geringeren Effekt haben, sodass dies insgesamt nicht gegen eine Übertragbarkeit des in der Gesamtpopulation gefundenen Effekts auf Personen unter 50 Jahren mit positiver Familienanamnese spricht. Aus der Bewertung der Übertragbarkeitsaspekte (Teilziele 2b bis 2d; siehe Kapitel 5) lag jedoch keine Evidenz vor, die zeigt, dass Ergebnisse von Personen von mindestens 50 Jahren auf Personen unter 50 Jahren übertragbar sind. Aus diesem Grund kann die in der PLCO-Studie nicht nachgewiesene Effektmodifikation nicht auf die Gruppe der Personen unter 50 Jahren übertragen werden.

Insgesamt sprechen die Ergebnisse der PLCO-Studie weder für noch gegen eine Übertragbarkeit von Erkenntnissen zur KRK-Früherkennung in der Gesamtbevölkerung von mindestens 50 Jahren auf Personen unter 50 Jahren mit familiärem KRK-Risiko, sodass die Frage der Übertragbarkeit von Effekten einer Darmkrebsfrüherkennung offenbleiben muss.

#### **4.4 Teilziel 2b: Studien zum (natürlichen) Verlauf des KRK bei Personen mit familiärem Risiko**

##### **4.4.1 Beschreibung der in die Bewertung eingeschlossenen SÜ**

Für Teilziel 2b wurde 1 relevante SÜ identifiziert (Henrikson 2015) [14].

In Henrikson 2015 wurden 4 Teilfragestellungen untersucht, von denen 1 sich auf die vergleichende Bewertung des natürlichen Verlaufs des KRK bei Personen mit und ohne familiäres KRK-Risiko bezog. Die anderen Teilfragestellungen bezogen sich auf die vergleichende Bewertung der Häufigkeit eines familiären KRK-Risikos, der Höhe des Risikos für die Entwicklung von Adenomen bzw. KRK sowie der Koloskopie-Adhärenz und waren demnach für die vorliegende Bewertung nicht relevant.

Bezogen auf die Teilfragestellung zum natürlichen Verlauf wurden in Henrikson 2015 insgesamt 9 Studien eingeschlossen.

Für die Bewertung des natürlichen Verlaufs wurde nach Studien gesucht, die für erwachsene Personen mit und ohne familiäres KRK-Risiko Daten zu den folgenden Zielgrößen berichteten:

- Anteil von Personen mit (distalen, proximalen, fortgeschrittenen) Adenomen,
- Lokalisation von Adenomen,
- Lokalisation von Karzinomen,
- Tumorstadium bei KRK-Diagnose und
- Erkrankungsalter bzw. Alter bei KRK-Diagnose.

Die Studien mussten Angaben zum Erkrankungsalter des Verwandten bzw. der Verwandten mit Adenom oder KRK, zu der Anzahl betroffener Verwandter und zum Verwandtschaftsgrad machen. Berücksichtigt wurden RCTs, nicht randomisierte vergleichende Studien („CCT“), Kohortenstudien, Studien auf Basis bevölkerungsbezogener Register, Fallserien („case-only“), Fall-Kontroll-Studien („case-control“) sowie Studien, die als „case/case (study)“ beschrieben wurden. Es wurden zudem nur Studien berücksichtigt, in denen bei mindestens 500 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern eine Koloskopie durchgeführt wurde. Ausgeschlossen wurden u. a. Studien zu Personen mit hereditären KRK-Syndromen oder mit KRK, die mit anderen Krankheiten verbunden waren (z. B. Morbus Crohn).

Die letzte Literatursuche in der SÜ Henrikson 2015 fand im Februar 2013 statt.

Die Qualität der Ergebnisse aus Henrikson 2015 wurde im Rahmen dieser Bewertung anhand von AMSTAR 2 bewertet. Im Ergebnis wurde die Vertrauenswürdigkeit der Ergebnisse als niedrig, jedoch für die Bewertung der Übertragbarkeit als ausreichend eingeschätzt.

In Henrikson 2015 wurde angegeben, dass Verzerrungsrisiken der eingeschlossenen Studien zum natürlichen Verlauf anhand einer selbst erstellten Checkliste bewertet wurden (u. a. hinsichtlich der Art der Erhebung der Familienanamnese und der Qualität der Endpunkterfassung). Das Ergebnis dieser Bewertung wurde in Henrikson 2015 nur in zusammengefasster Form und nicht für alle eingeschlossenen Studien zum natürlichen Verlauf berichtet. Die in Henrikson 2015 berichteten Ergebnisse der Bewertung wurden daher cursorisch überprüft. Im Zuge dessen wurden keine Abweichungen entdeckt, die Zweifel an der Gültigkeit der Bewertung in Henrikson 2015 hätten aufkommen lassen.

Es wurden jeweils die Aussagen zu den betrachteten Zielgrößen aus Henrikson 2015 übernommen. Von den 9 zum natürlichen Verlauf in Henrikson 2015 eingeschlossenen Studien wurden dabei in der vorliegenden Bewertung nur die Ergebnisse aus 7 Studien übernommen; 2 der in Henrikson 2015 eingeschlossenen Studien zum natürlichen Verlauf waren für die vorliegende Bewertung nicht relevant: In 1 Studie (Chan 2008) gab es nur Daten zum für die vorliegende Bewertung nicht relevanten Endpunkt Alter bei KRK-Diagnose. Das Alter bei KRK-Diagnose ist kein Merkmal, das den natürlichen Verlauf des KRK direkt beschreibt. Es könnte nämlich nicht nur von Aspekten des natürlichen Verlaufs beeinflusst sein (wie von der Progressionsgeschwindigkeit), sondern auch von anderen Faktoren (z. B. Merkmalen des Versorgungssystems: Eine unterschiedliche Diagnosewahrscheinlichkeit bei Personen mit und ohne familiäres KRK-Risiko könnte so zu einem unterschiedlichen Durchschnittsalter bei KRK-Diagnose führen). Für 1 Studie (Lynch 2003) wurde eine nicht relevante Auswertung präsentiert. (Es wurden nur die Anteile der Personen mit familiärem KRK-Risiko zwischen Personen mit keinen Adenomen versus Personen mit jeglichen Adenomen versus Personen mit fortgeschrittenen Adenomen verglichen.)

Die 7 berücksichtigten Studien wurden in Henrikson 2015 als prospektive Kohortenstudien (Bass 2008, Kao 2009 und Wark 2009), als retrospektive Analyse von Patientendaten (Hemminki 2010, Japanese Research Society 1993 und Zell 2008) sowie als Querschnittstudie (Hoffmeister 2010) bezeichnet. Die Fallzahlen reichten von 781 bis 27 650 Personen. Das mittlere oder mediane Alter der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer lag in den Studien, für die es angegeben wurde, stets bei über 60 Jahren.

#### 4.4.2 Übersicht der Zielgrößen zum natürlichen Verlauf

Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die Zielgrößen, die den natürlichen Verlauf beschreiben, zu denen aus der SÜ Henrikson 2015 Daten vorlagen. Aus der SÜ Henrikson 2015 lagen zu 4 der präspezifizierten Zielgrößen (bzw. Kategorien von Zielgrößen) Daten vor. Zu anderen relevanten Zielgrößen, die den natürlichen Verlauf der Darmkrebsentstehung beschreiben, lagen keine Daten vor. Nicht in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt wurden die Angaben zur Zielgröße Alter bei KRK-Diagnose aus Henrikson 2015, da diese für die Bewertung der Übertragbarkeit als nicht relevant angesehen wurde.

Tabelle 2: Übersicht über die Zielgrößen zum natürlichen Verlauf, zu denen aus der eingeschlossenen systematischen Übersicht Ergebnisse für den Vergleich zwischen Personen mit und ohne familiäres KRK-Risiko berichtet wurden

Zielgrößen zum natürlichen Verlauf	Vergleichende Daten vorhanden
Typ der Vorläuferläsion bzw. Präkanzerose (Häufigkeit)	● <sup>a</sup>
Bezüglich Präkanzerosen:	
Detektionsrate	–
Dysplasiegrad	● <sup>b</sup>
Entartungsrisiko	–
Progressionsgeschwindigkeit	–
Bezüglich Präkanzerosen und Karzinome:	
histopathologische Merkmale	–
makroskopische Merkmale	–
Lokalisation	● <sup>c</sup>
Symptome	–
Bezüglich Karzinome:	
Tumorstadium	● <sup>d</sup>
Letalität	–
<p>●: Verwertbare Daten lagen vor.          –: Es lagen keine Daten vor.          a. Anteil von Personen mit Adenomen, Anteil von Personen mit distalen Adenomen, Anteil von Personen mit proximalen Adenomen sowie Anteil von Personen mit fortgeschrittenen Adenomen          b. Personen mit fortgeschrittenen Adenomen          c. Lokalisation von Adenomen und Lokalisation von Karzinomen          d. Tumorstadium bei KRK-Diagnose          KRK: kolorektales Karzinom</p>	

#### **4.4.3 Ergebnisse zu den Zielgrößen zum natürlichen Verlauf**

Für die Zielgrößen zum natürlichen Verlauf wurden aus Henrikson 2015 Aussagen exzerpiert, die sich auf den Vergleich zwischen Personen mit und ohne familiäres KRK-Risiko hinsichtlich der jeweiligen Zielgröße bezogen. Es wurden stets die qualitativen Aussagen aus Henrikson 2015 übernommen und, wo möglich, ergänzend quantitative Angaben.

##### **Zielgrößen, hinsichtlich derer (statistisch signifikante oder numerische) Unterschiede zwischen Personen mit und ohne familiäres KRK-Risiko berichtet wurden**

Bezüglich der folgenden Zielgrößen zeigten sich in allen pro Zielgröße eingeschlossenen Studien laut der Beschreibung in Henrikson 2015 statistisch signifikante oder numerische Unterschiede zwischen Personen mit und ohne familiäres KRK-Risiko: der Anteil von Personen mit Adenomen (2 Studien), der Anteil von Personen mit distalen Adenomen (1 Studie), der Anteil von Personen mit proximalen Adenomen (1 Studie) sowie der Anteil von Personen mit fortgeschrittenen Adenomen (2 Studien). (Es wurde jeweils der Anteil der Personen mit jeglichen Adenomen – bzw. mit distalen, proximalen oder fortgeschrittenen Adenomen – an allen Personen mit familiärem KRK-Risiko bzw. an allen Personen ohne familiäres KRK-Risiko berichtet; im Folgenden wird vereinfachend nur vom Anteil der Personen gesprochen.)

Sowohl der Anteil von Personen mit Adenomen als auch der Anteil von Personen mit distalen Adenomen war bei Personen mit familiärem KRK-Risiko statistisch signifikant höher als bei Personen ohne familiäres KRK-Risiko:

##### ***Jegliche Adenome***

In 1 Studie wurde bei 15,8 % der Personen mit mindestens 1 erstgradig Verwandten mit KRK ein Adenom festgestellt verglichen mit 10 % der Personen ohne erstgradig Verwandten bzw. Verwandte mit KRK (für diverse Risikofaktoren adjustiertes OR: 1,75; 95 %-KI: [1,60; 1,91]); ein Adenom wurde sogar bei 19,1 % der Personen mit mindestens 2 erstgradig Verwandten mit KRK festgestellt (adjustiertes OR für den Vergleich mit Personen ohne erstgradig Verwandten: 2,36; 95 %-KI: [1,84; 3,04]). In 1 weiteren Studie war der Anteil von Personen mit Adenomen numerisch (jedoch nicht statistisch signifikant) höher bei Personen mit mindestens 1 erstgradig Verwandten mit KRK (40,2 %) als bei Personen ohne erstgradig Verwandten bzw. Verwandte mit KRK (30,5 %).

##### ***Distale Adenome***

Ein ähnliches Bild zeigte sich bezüglich distaler Adenome (gemeint sind Adenome im linken Hemicolon, d. h. Adenome im Colon descendens oder Colon sigmoideum): In 1 Studie wurden bei 3,4 % der Personen mit 1 erstgradig Verwandten mit KRK mindestens 2 distale Adenome festgestellt verglichen mit 1,9 % der Personen ohne erstgradig Verwandten bzw. Verwandte mit KRK (adjustiertes OR: 1,26; 95 %-KI: [1,02; 1,63]). (Der Anteil von Personen mit mindestens

2 distalen Adenomen bei Personen mit mindestens 1 oder mindestens 2 erstgradig Verwandten mit KRK war numerisch höher als bei Personen ohne familiäres KRK-Risiko.)

### ***Proximale Adenome***

Bezüglich des Anteils von Personen mit mindestens 2 proximalen Adenomen (gemeint sind Adenome im rechten Hemicolon, d. h. Adenome in Zäkum, Colon ascendens, Flexura hepatica, Colon transversum oder Flexura coli sinistra) wurde in 1 Studie ein numerischer Unterschied zwischen Personen mit und ohne familiäres KRK-Risiko berichtet (Anteil von Personen mit mindestens 2 proximalen Adenomen bei Personen mit familiärem KRK-Risiko numerisch höher als bei Personen ohne familiäres KRK-Risiko), jedoch wurden keine Angaben zur statistischen Signifikanz des Unterschieds gemacht.

### ***Fortgeschrittene Adenome***

Auch bezüglich des Anteils von Personen mit fortgeschrittenen Adenomen wurde in 2 Studien ein numerischer (jedoch nicht statistisch signifikanter) Unterschied zwischen Personen mit und ohne familiäres KRK-Risiko berichtet (7,7 % bei Personen mit mindestens 1 erstgradig Verwandten mit KRK verglichen mit 5,0 % bei Personen ohne erstgradig Verwandten bzw. Verwandte mit KRK; in der Studie Hoffmeister 2010 16,1 % bei Personen mit mindestens 1 erstgradig Verwandten mit KRK verglichen mit 10,9 % bei Personen ohne erstgradig Verwandten bzw. Verwandte mit KRK).

### **Zielgrößen, hinsichtlich derer entweder eine heterogene Datenlage oder keine Unterschiede zwischen Personen mit und ohne familiäres KRK-Risiko berichtet wurden**

#### ***Lokalisation von Karzinomen***

Bezüglich der Lokalisation von Karzinomen wurde in 2 Studien berichtet, dass eine distale Lokalisation von KRK bei Personen mit familiärem KRK-Risiko häufiger sei als bei Personen ohne familiäres KRK-Risiko (keine Angaben zur statistischen Signifikanz); in 2 Studien wurde ein solcher Zusammenhang dagegen nicht beobachtet.

#### ***Lokalisation von Adenomen***

Bezüglich der Lokalisation von Adenomen (1 Studie) sowie des Tumorstadiums bei KRK-Diagnose (3 Studien) zeigten die eingeschlossenen Studien laut der Beschreibung in Henrikson 2015 keine (statistisch signifikanten) Unterschiede zwischen Personen mit und ohne familiäres KRK-Risiko.

#### ***Tumorstadium bei KRK-Diagnose***

Bezüglich des Tumorstadiums bei KRK-Diagnose zeigten die eingeschlossenen 3 Studien laut der Beschreibung in Henrikson 2015 keine unterschiedliche Verteilung der Tumorstadien zwischen Personen mit und ohne familiäres KRK-Risiko. Tabelle 3 zeigt in der Übersicht, bei welchen der Zielgrößen zum natürlichen Verlauf die in Henrikson 2015 eingeschlossenen

Studien auf Unterschiede zwischen Personen mit und ohne familiäres KRK-Risiko hindeuteten und bei welchen Zielgrößen dies nicht der Fall war.

### **Zusammenfassende Bewertung**

Dass sich ein höherer Anteil von Personen mit Adenomen bei Personen mit familiärem KRK-Risiko als bei Personen ohne familiäres KRK-Risiko zeigte, ist ein Unterschied, der für eine Übertragbarkeit von Erkenntnissen zum natürlichen Verlauf spricht: Ein höherer Anteil von Personen mit Adenomen bei Personen mit familiärem KRK-Risiko verglichen mit Personen ohne familiäres KRK-Risiko (adjustiertes OR: 1,75; 95 %-KI: [1,60; 1,91]) ist angesichts des erhöhten KRK-Risikos bei Personen mit familiärem Risiko erwartbar (relatives Risiko für die KRK-Entstehung: 2,7; 95 %-KI: [2,3; 3,1] [10]). Im Sinne einer vergleichbaren Adenom-Karzinom-Sequenz bei Personen mit und ohne familiäres KRK-Risiko ist davon auszugehen, dass ein erhöhtes KRK-Risiko mit einem entsprechend erhöhten Risiko für Adenome einhergeht. Mit dieser Annahme ist der beobachtete höhere Anteil von Personen mit Adenomen bei Personen mit familiärem KRK-Risiko im Vergleich zu Personen ohne familiäres KRK-Risiko vereinbar.

Bezüglich fortgeschrittener Adenome zeigte die für diverse Risikofaktoren adjustierte Auswertung zwar keine statistisch signifikanten Unterschiede, jedoch war der Anteil von Personen mit fortgeschrittenen Adenomen in 2 Studien numerisch höher bei Personen mit familiärem KRK-Risiko als bei Personen ohne familiäres KRK-Risiko. Trotz der fehlenden statistischen Signifikanz in der adjustierten Analyse ist eine ähnliche Tendenz wie beim Anteil der Personen mit Adenomen zu erkennen, sodass also auch die Ergebnisse bezüglich fortgeschrittener Adenome mit der Annahme einer vergleichbaren Adenom-Karzinom-Sequenz bei Personen mit und ohne familiäres KRK-Risiko vereinbar sind.

Ein weiteres indirektes Indiz für eine vergleichbare Adenom-Karzinom-Sequenz bei Personen mit und ohne familiäres KRK-Risiko stellt die Tatsache dar, dass der Anteil von fortgeschrittenen Adenomen an allen Adenomen bei Personen mit und ohne familiäres KRK-Risiko ähnlich war. Da sich fortgeschrittene Adenome aus nicht fortgeschrittenen Adenomen mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit entwickeln, spricht dieses Ergebnis tendenziell für eine vergleichbare Adenom-Karzinom-Sequenz.

Dass sowohl der Anteil von Personen mit distalen Adenomen als auch mit proximalen Adenomen bei Personen mit familiärem KRK-Risiko statistisch signifikant (distale Adenome) bzw. numerisch (proximale Adenome) höher war als bei Personen ohne familiäres KRK-Risiko, ist im Zusammenhang mit den zuvor beschriebenen Ergebnissen zu jeglichen und zu fortgeschrittenen Adenomen zu bewerten: Die höhere Prävalenz von distalen und proximalen Adenomen steht in Einklang mit der höheren Prävalenz jeglicher und fortgeschrittener

Adenome bei Personen mit familiärem KRK-Risiko. Aus diesem Grund sprechen diese Ergebnisse für Übertragbarkeit von Erkenntnissen zum natürlichen Verlauf.

Hinsichtlich der 2 Zielgrößen Lokalisation von Adenomen sowie Tumorstadium bei KRK-Diagnose zeigten sich in den in Henrikson 2015 eingeschlossenen Studien keine Unterschiede zwischen Personen mit und ohne familiäres KRK-Risiko – ein Ergebnis, das für Übertragbarkeit von Erkenntnissen zum natürlichen Verlauf spricht.

Hinsichtlich der Lokalisation von Karzinomen war die Datenlage uneinheitlich (in 2 Studien wurde eine distale Lokalisation von KRK bei Personen mit familiärem KRK-Risiko numerisch häufiger als bei Personen ohne familiäres KRK-Risiko berichtet, in 2 Studien nicht), sodass die Ergebnisse insgesamt weder für noch gegen Übertragbarkeit von Erkenntnissen zum natürlichen Verlauf sprechen.

Hinsichtlich anderer relevanter Zielgrößen, die den natürlichen Verlauf der Darmkrebsentstehung beschreiben, lagen keine Daten vor (siehe Tabelle 3).

Hinsichtlich der meisten Zielgrößen zum natürlichen Verlauf, zu denen aus Henrikson 2015 Daten vorlagen, sprechen die Ergebnisse zwar für Übertragbarkeit von Erkenntnissen zum natürlichen Verlauf. Hinsichtlich wesentlicher Zielgrößen, die den Verlauf der Darmkrebsentstehung beschreiben, fehlten Daten – hier sind vor allem das Entartungsrisiko, die Progressionsgeschwindigkeit von Präkanzerosen und die mit Präkanzerosen und Karzinomen verbundenen Symptome zu nennen. Das Fehlen von Daten zu diesen Aspekten ist für die Gesamtbewertung des natürlichen Verlaufs von Bedeutung: Eine höhere Progressionsgeschwindigkeit bei Personen mit familiärem KRK-Risiko würde z. B. die präklinische Phase (d. h. die Phase, in der Präkanzerosen entdeckt und entfernt werden können; in der Literatur auch als Sojourn Time bezeichnet) im schlimmsten Fall dermaßen reduzieren, dass Präkanzerosen und / oder KRK möglicherweise häufiger nicht rechtzeitig erkannt werden als bei Personen ohne Risiko. Aus diesem Grund sprechen die Ergebnisse insgesamt weder für noch gegen Übertragbarkeit von Erkenntnissen zum natürlichen Verlauf in der Gesamtbevölkerung von mindestens 50 Jahren auf Personen unter 50 Jahren mit familiärem KRK-Risiko.

Tabelle 3: Übersicht über die Ergebnisse aus Henrikson 2015 zu den Zielgrößen zum natürlichen Verlauf (mehrseitige Tabelle)

Zielgrößen zum natürlichen Verlauf	Vergleich Personen mit vs. ohne familiäres KRK-Risiko			
	Anzahl zugrunde liegender Studien	Unterschiede hinsichtlich Zielgröße berichtet	Richtung des jeweiligen Unterschieds	Bedeutung hinsichtlich Übertragbarkeit
Präkanzerosen:				
Anteil von Personen mit jeglichen Adenomen an allen Personen in jeweiliger Gruppe <sup>a</sup>	2 [15,16]	■	Anteil bei Personen mit familiärem KRK-Risiko höher als bei Personen ohne familiäres KRK-Risiko	spricht für Ü.
Anteil von Personen mit distalen Adenomen an allen Personen in jeweiliger Gruppe <sup>a</sup>	1 [16]	■	Anteil bei Personen mit familiärem KRK-Risiko höher als bei Personen ohne familiäres KRK-Risiko	spricht für Ü.
Anteil von Personen mit proximalen Adenomen an allen Personen in jeweiliger Gruppe <sup>a</sup>	1 [16]	■	Anteil bei Personen mit familiärem KRK-Risiko höher als bei Personen ohne familiäres KRK-Risiko	spricht für Ü.
Detektionsrate		–	n. a.	n. a.
Dysplasiegrad: Anteil von Personen mit fortgeschrittenen Adenomen an allen Personen in jeweiliger Gruppe <sup>a</sup>	2 [15,16]	■	Anteil von Personen mit fortgeschrittenen Adenomen höher bei Personen mit familiärem KRK-Risiko als bei Personen ohne familiäres KRK-Risiko	spricht für Ü.
Entartungsrisiko	–	–	n. a.	n. a.
Progressionsgeschwindigkeit	–	–	n. a.	n. a.
Präkanzerosen und Karzinome:				
histopathologische Merkmale	–	–	n. a.	n. a.
makroskopische Merkmale	–	–	n. a.	n. a.
Lokalisation von Adenomen	1 [16]	□	n. a.	spricht für Ü.
Lokalisation von Karzinomen	2 [17,18]	■	distale Lokalisation von KRK bei Personen mit familiärem KRK-Risiko häufiger als bei Personen ohne familiäres KRK-Risiko	spricht weder für noch gegen Ü.
	2 [19,20]	□	n. a.	
Symptome	–	–	n. a.	n. a.
Karzinome:				
Tumorstadium bei KRK-Diagnose	3 [18,20,21]	□	n. a.	spricht für Ü.
Letalität	–	–	n. a.	n. a.

Tabelle 3: Übersicht über die Ergebnisse aus Henrikson 2015 zu den Zielgrößen zum natürlichen Verlauf (mehrseitige Tabelle)

Zielgrößen zum natürlichen Verlauf	Vergleich Personen mit vs. ohne familiäres KRK-Risiko			
	Anzahl zugrunde liegender Studien	Unterschiede hinsichtlich Zielgröße berichtet	Richtung des jeweiligen Unterschieds	Bedeutung hinsichtlich Übertragbarkeit
<p>■: In den in Henrikson 2015 eingeschlossenen Studien zeigen sich hinsichtlich der betreffenden Zielgröße Unterschiede zwischen Personen mit vs. ohne familiäres KRK-Risiko.</p> <p>□: In Henrikson 2015 eingeschlossene Studien deuten hinsichtlich der betreffenden Zielgröße nicht auf Unterschiede zwischen Personen mit vs. ohne familiäres KRK-Risiko hin.</p> <p>–: Es lagen keine Daten vor.</p> <p>a. Es wurde jeweils der Anteil der Personen mit jeglichen Adenomen – bzw. mit distalen, proximalen oder fortgeschrittenen Adenomen – an allen Personen mit familiärem KRK-Risiko bzw. an allen Personen ohne familiäres KRK-Risiko berichtet.</p> <p>KRK: kolorektales Karzinom; n. a.: nicht anwendbar; Ü.: Übertragbarkeit</p>				

#### 4.5 Teilziel 2c: Studien zur diagnostischen Güte und zu Nebenwirkungen von Screeningtests bei Personen mit familiärem Risiko

Für Teilziel 2c wurden 5 Studien identifiziert (4 Studien zur diagnostischen Güte, 2 Studien zu Nebenwirkungen des iFOBT und der Koloskopie, wobei 1 der Studien sowohl Daten zur diagnostischen Güte als auch zu Nebenwirkungen des iFOBT und der Koloskopie beisteuerte und 1 ergänzend dargestellte Studie nur Daten zu Nebenwirkungen).

##### 4.5.1 Studien zur diagnostischen Güte

###### 4.5.1.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Es wurden 4 Studien zur diagnostischen Güte eingeschlossen [22-25].

In allen eingeschlossenen Studien mit waren die Teilnehmerinnen und Teilnehmer mindestens 50 Jahre alt. Die Anzahl der ausgewerteten Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer reichte von 373 bis 5 643 438. Der Anteil der Personen mit familiärem KRK-Risiko in diesen Studien reichte von ca. 4 % bis ca. 45 %. Ein familiäres KRK-Risiko wurde in den Studien definiert als mindestens 1 Verwandter / 1 Verwandte 1. Grades mit KRK-Diagnose. In allen Studien wurde das Erkrankungsalter des oder der Verwandten nicht spezifiziert.

Indextest war in allen 4 Studien der iFOBT. In keiner Studie wurde die Testgüte der Koloskopie untersucht.

Referenzstandard war mit Ausnahme 1 Studie (Jung 2020 [26]) die Koloskopie. Für die meisten Studien wurde angegeben, dass eine histologische Untersuchung abgetragener Läsionen erfolgte. Bei den Studien, in denen dies nicht explizit angegeben wurde, ist jedoch auch davon auszugehen, da die Beschreibung der durchgeführten Koloskopien die Einhaltung zumindest

minimaler Qualitätsstandards erkennen ließ. Abweichend von den anderen Studien bestand der Referenzstandard bei Jung 2020 aus KRK-Diagnosen, die innerhalb 1 Jahres nach Durchführung des iFOBT gestellt wurden (siehe detaillierte Beschreibung weiter unten).

Daten zur diagnostischen Güte wurden in 2 Studien nur in Bezug auf die Erkennung von fortgeschrittenen Neoplasien angegeben, in 1 Studie nur in Bezug auf die Erkennung des KRK und in 1 Studie in Bezug auf die Erkennung beider Zielläsionen (siehe Tabelle 6). Fortgeschrittene Neoplasien waren in allen Studien definiert als das Vorliegen eines Adenoms  $\geq 1$  cm, villöser Histologie, hochgradiger Dysplasie oder eines KRK.

In 3 Studien wurden Daten zur Sensitivität und Spezifität des untersuchten Tests berichtet (Cubiella 2014 [28], Jung 2020 und Ng 2013 [25]). In 1 Studie wurde nur die Anzahl richtig-negativer und falsch-negativer Befunde berichtet, da sich die Auswertung auf Personen mit negativem Indextest-Befund bezog, bei denen eine Koloskopie durchgeführt wurde (Studie Cha 2012 [22]).

Tabelle 4 gibt die wesentlichen Merkmale der eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte wieder.

Tabelle 4: Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte

Studie	Anzahl ausgewerteter Personen	Personen mit familiärem KRK-Risiko N (%)	Alter Studienpopulation	Indextest	Referenzstandard	Personen, die mittels Referenzstandard getestet wurden	Relevante Maße zur diagnostischen Güte
Cha 2012	373	30 (8)	$\geq 50$ J.	iFOBT	Koloskopie	nur Personen mit negativem iFOBT-Befund	RN & FN
Cubiella 2014	1317	595 (45)	50–69 J.	iFOBT	Koloskopie	alle	Sensitivität & Spezifität
Jung 2020	5 643 438	224 178 (4)	50–108 J.	iFOBT	KRK-Diagnosen innerhalb 1 Jahres	alle	Sensitivität & Spezifität
Ng 2013	4539	572 (13)	50–70 J.	iFOBT	Koloskopie	alle	Sensitivität & Spezifität

FN: falsch-negative Befunde; FP: falsch-positive Befunde; iFOBT: immunologischer Test auf okkultes Blut im Stuhl; J: Jahre; k. A.: keine Angabe; KRK: kolorektales Karzinom; N: Anzahl ausgewerteter Personen; RN: richtig-negative Befunde; RP: richtig-positive Befunde

Tabelle 5 gibt wieder, anhand welcher Kriterien in den Studien zur diagnostischen Güte fortgeschrittene Neoplasien definiert wurden. (Die Bestandteile der Definition sind jeweils über „oder“ verknüpft.)

Tabelle 5: Definition fortgeschrittener Neoplasien in den Studien zur diagnostischen Güte

Studie	Bestandteile der Definition fortgeschrittener Neoplasien				
	Adenom $\geq$ 1 cm	Villöse Histologie	Hochgradige Dysplasie	Sessil serratierte Läsionen	KRK
Cha 2012	x <sup>a</sup>	x	x	–	x
Cubiella 2014	x	x	x	–	x
Ng 2013	x	x	x	–	x <sup>b</sup>

x: Bestandteil der Definition fortgeschrittener Neoplasien  
–: nicht Bestandteil der Definition fortgeschrittener Neoplasien  
a. Adenome > 1 cm  
b. In Ng 2013 wurden als fortgeschrittene Neoplasien auch Carcinoma in situ gezählt.  
KRK: kolorektales Karzinom

### Cubiella 2014

In Cubiella 2014 wurde die Testgüte des iFOBT bei 1317 Personen (davon 595 mit familiärem Risiko) bestimmt. Dies erfolgte anhand einer Post-hoc-Analyse der Daten zweier Studien (von denen in 1 nur Personen mit familiärem KRK-Risiko, in 1 nur Personen ohne familiäres KRK-Risiko eingeschlossen wurden). Die beiden Teilstudien wurden in Spanien in den Jahren 2010 bis 2011 durchgeführt.

Eingeschlossen wurden asymptomatische Personen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren, bei denen eine Koloskopie durchgeführt werden sollte. Ausgeschlossen wurden u. a. Personen, bei denen bereits ein KRK diagnostiziert worden ist oder bei denen in den letzten 3 Jahren eine Sigmoidoskopie oder Koloskopie durchgeführt wurde, sowie Personen mit hereditären KRK. Die Einschlusskriterien erfüllten 1429 Personen. 112 dieser Personen wurden ausgeschlossen, da entweder keine Koloskopie durchgeführt oder der Stuhltest nicht eingeschickt wurde, sodass 1317 Personen in die Auswertung eingingen.

### Cha 2012

In Cha 2012 wurde die Testgüte des iFOBT bei 373 Personen (davon 30 mit familiärem Risiko), die einen negativen iFOBT-Befund hatten, bestimmt. Die Studie wurde in Korea in den Jahren 2009 bis 2010 durchgeführt.

Eingeschlossen wurden asymptomatische Personen von mindestens 50 Jahren, die sich trotz negativen iFOBT-Befundes für die Durchführung einer Koloskopie entschieden. Ausgeschlossen wurden u. a. Personen mit Zeichen oder Symptomen, die eine Indikation zur Koloskopie darstellten. Es wurden keine Angaben zur Anzahl der eingeschlossenen Personen gemacht; bekannt ist nur die Anzahl der ausgewerteten Personen (N = 373).

## Jung 2020

In Jung 2020 wurde die Testgüte des iFOBT bei 5 643 438 Personen (davon 224 178 mit familiärem Risiko) bestimmt. Die Studie wurde in Korea in den Jahren 2009 bis 2011 durchgeführt.

Eingeschlossen wurden Personen von mindestens 50 Jahren. Ausgeschlossen wurden u. a. Personen, bei denen in der Vergangenheit eine Krebserkrankung oder eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung diagnostiziert worden war oder bei denen in den 180 Tagen vor Durchführung des iFOBT eine Koloskopie durchgeführt worden war. Von 6 342 240 Personen, bei denen ein iFOBT durchgeführt wurde, gingen 5 643 438 Personen in die Auswertung ein (Teilmenge der Personen, die die Einschlusskriterien erfüllten und verwertbare Daten beisteuerten).

Referenzstandard war eine KRK-Diagnose, die innerhalb 1 Jahres nach Durchführung des iFOBT gestellt wurde. Die KRK-Diagnosen wurden einer Datenbank entnommen, die Daten der nationalen Krankenversicherung enthielt. Nach einem positiven iFOBT-Befund im Rahmen der Studie wurde eine Koloskopie durchgeführt. Neben KRK-Diagnosen, die auf diesem Wege gestellt wurden, ist davon auszugehen, dass die Datenbank aber auch Diagnosen enthielt, die unabhängig von den im Rahmen der Studie (nach positivem iFOBT-Befund) durchgeführten Koloskopien gestellt wurden (z. B. KRK, die infolge von Symptomen entdeckt wurden). Als KRK-Diagnosen wurden solche gezählt, die anhand der ICD-10 (C18–C21, D01.0–D01.3) oder anhand des „Korean national cancer registration program“ gestellt wurden. (Es wurden keine weiteren Angaben zu Letzterem gemacht.)

## Ng 2013

In Ng 2013 wurde die Testgüte des iFOBT bei 4539 Personen (davon 572 mit familiärem Risiko) bestimmt. Die Studie wurde in China in den Jahren 2008 bis 2012 durchgeführt.

Eingeschlossen wurden asymptomatische Personen im Alter zwischen 50 und 70 Jahren, bei denen sowohl ein iFOBT als auch eine Koloskopie durchgeführt wurde. Ausgeschlossen wurden u. a. Personen, bei denen in der Vergangenheit ein KRK, ein Kolonadenom, eine entzündliche Darmerkrankung, ein hereditäres Polyposis-Syndrom oder ein Lynch-Syndrom diagnostiziert worden war, Personen, die in den letzten 6 Monaten Symptome hatten, die mit einem KRK assoziiert sind, sowie Personen, bei denen in den letzten 5 Jahren ein Test zur Darmkrebsfrüherkennung durchgeführt worden war.

Es wurde berichtet, dass bei 4539 Personen sowohl ein iFOBT als auch eine Koloskopie durchgeführt wurde und vollständige Daten vorlagen. Es wurden keine Angaben zur Anzahl der ursprünglich eingeschlossenen Personen gemacht. Einer Publikation, die laut Ng 2013 den Rekrutierungsprozess detaillierter beschreibt (Wong 2010 [29]), ließ sich entnehmen, dass es sich bei den in Ng 2013 eingeschlossenen Studienteilnehmenden vermutlich um Personen

handelte, die sich nach initialer Durchführung eines iFOBT im Rahmen eines Screeningprogramms zusätzlich für eine Koloskopie entschieden. Ca. 50 % der 3430 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in Wong 2010 entschieden sich nach initialem iFOBT zusätzlich für eine Koloskopie. (Es ist jedoch nicht sicher, in welchem Maße es sich bei Ng 2013 und Wong 2010 um sich überschneidende Personenkollektive handelte; die Studienpopulation in Wong 2010 bildeten 3430 von Mai 2008 bis Dezember 2009 rekrutierte Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer.)

In Ng 2013 wurden die Ergebnisse zudem nur separat für fortgeschrittene Adenome und das KRK berichtet, sodass für die Anzahl der Personen mit fortgeschrittenen Neoplasien die Anzahl der Personen mit fortgeschrittenen Adenomen (in Ng 2013 als „advanced neoplasm“ bezeichnet) und die Anzahl der Personen mit KRK addiert werden musste.

Im Literaturscreening wurde zusätzlich die Publikation Wong 2015 identifiziert. Angaben in den Publikationen wiesen darauf hin, dass es sich um überlappende Studienpopulationen handelte. In der vorliegenden Bewertung wurden die Ergebnisse aus der Publikation Ng 2013 herangezogen (unter anderem, da in Wong 2015 Sensitivität und Spezifität über mehrere aufeinanderfolgende Screeningrunden hinweg berichten (bei unklarem Screeningablauf), während in Ng 2013 Daten zur Vierfeldertafel bei einmaligem Screening vorlagen).

#### 4.5.1.2 Übersicht über die untersuchten Zielläsionen

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die für die vorliegende Bewertung relevanten Zielläsionen, zu denen aus den eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte des iFOBT Ergebnisse vorliegen. Es lagen keine Daten zur diagnostischen Güte der Koloskopie vor.

Tabelle 6: Übersicht über die relevanten Zielläsionen, zu denen in den Studien zur diagnostischen Güte Ergebnisse berichtet wurden

Studie	Zielläsionen	
	Fortgeschrittene Neoplasien	KRK
Cha 2012	●	–
Cubiella 2014	●	–
Jung 2020	–	●
Ng 2013	●	●

●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar.  
 –: Zu dieser Zielläsion wurden keine Daten erhoben.  
 KRK: kolorektales Karzinom

### **4.5.1.3 Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte**

#### **4.5.1.3.1 Fortgeschrittene Neoplasien**

Es lagen aus 3 Studien Daten zur diagnostischen Güte bezüglich der Erkennung fortgeschrittener Neoplasien vor (Cha 2012, Cubiella 2014, Ng 2013). Nur in 2 dieser Studien (Cubiella 2014 und Ng 2013) wurden Daten zur Sensitivität und Spezifität des Indextests berichtet. In beiden Studien wurde die Testgüte des iFOBT untersucht und die Koloskopie stellte den Referenzstandard dar. Beide Studien wiesen zusammengenommen eine Gesamtfallzahl von 5856 Personen auf (davon 1167 mit familiärem KRK-Risiko).

In einer bivariaten Metaanalyse zur Sensitivität und Spezifität des iFOBT mit den Daten aus diesen beiden Studien zeigte sich bezogen auf die Punktschätzung jeweils für Personen mit und ohne familiäres KRK-Risiko eine Sensitivität und Spezifität des iFOBT in ähnlicher Größenordnung: In der gepoolten Schätzung zeigte sich eine Sensitivität von 36,3 % (95 %-KI: [27,5; 46,0]) bei Personen ohne familiäres KRK-Risiko verglichen mit 38,1 % (95 %-KI: [29,3; 47,7]) bei Personen mit familiärem KRK-Risiko. Die Spezifität betrug in der gepoolten Schätzung 94,1 % (95 %-KI: [88,5; 97,1]) bei Personen ohne familiäres KRK-Risiko verglichen mit 95,7 % (95 %-KI: [88,7; 98,4]) bei Personen mit familiärem KRK-Risiko.

Aus der Studie Cha 2012 lagen nur Daten zu richtig- und falsch-negativen Befunden sowie dem daraus abgeleiteten NPV vor. diese Daten wurden für die vorliegende Bewertung nicht verwendet, da Daten aus anderen Studien zur Sensitivität und Spezifität vorlagen.

#### **Zusammenfassende Bewertung in Bezug auf die Erkennung fortgeschrittener Neoplasien**

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur diagnostischen Güte hinsichtlich der Erkennung fortgeschrittener Neoplasien ist dem Ergebnis der bivariaten Metaanalyse auf Basis der Daten aus Cubiella 2014 und Ng 2013 die größte Aussagekraft beizumessen. Verglichen mit den Ergebnissen der Studie Cha 2012 weisen diese beiden Studien nämlich nicht jene Aspekte auf, die die Aussagekraft der übrigen Studien einschränken:

Cha 2012 war die kleinste Studie mit 373 ausgewerteten Personen (davon nur 30 mit familiärem Risiko). Im Vergleich dazu wies die Analyse mit den Daten aus Cubiella 2014 und Ng 2013 eine Gesamtfallzahl von 5856 Personen auf (davon 1167 mit familiärem KRK-Risiko).

In Cha 2012 erhielt schließlich nur ein Teil der mit dem Indextest getesteten Personen den Referenzstandard: Vollständige Ergebnisse zur Vierfeldertafel, die für eine adäquate Beurteilung der Testgüte der Indextests im Vergleich zwischen Personen mit und ohne familiäres Risiko erforderlich wären, fehlten daher.

In der metaanalytischen Zusammenfassung der Daten aus Cubiella 2014 und Ng 2013 zeigte sich eine vergleichbar große Sensitivität und Spezifität des iFOBT zwischen Personen mit und

ohne familiäres KRK-Risiko. Insgesamt sprechen die Ergebnisse der identifizierten Studien zur diagnostischen Güte daher dafür, dass Personen mit familiärem KRK-Risiko mit Personen ohne familiäres KRK-Risiko hinsichtlich der Erkennung fortgeschrittener Neoplasien anhand des iFOBT vergleichbar sind.

#### **4.5.1.3.2 KRK**

Es lagen aus 2 Studien Daten zur diagnostischen Güte bezüglich der Erkennung des KRK vor (Jung 2020 und Ng 2013). Zur Bewertung der Übertragbarkeit herangezogen wurden nur die Ergebnisse aus 1 dieser Studien (Jung 2020).

In Ng 2013 sind die Ergebnisse zur Sensitivität des iFOBT aufgrund der sehr geringen Anzahl der Personen, bei denen ein KRK anhand des Referenzstandards diagnostiziert wurde, nicht ausreichend aussagekräftig. (Nur bei 18 Personen ohne familiäres KRK-Risiko und bei 4 Personen mit familiärem KRK-Risiko wurde ein KRK diagnostiziert.) Für die Sensitivität ergeben sich daher sehr breite Konfidenzintervalle; die Spezifität wird bei Personen ohne familiäres KRK-Risiko auf 89,3 % (95 %-KI: [88,3; 90,3]), bei Personen mit familiärem KRK-Risiko auf 89,8 % (95 %-KI: [86,9; 92,1]) geschätzt.

In Jung 2020 zeigte sich sowohl bezogen auf die Punktschätzung als auch unter Berücksichtigung des 95 %-Konfidenzintervalls eine Sensitivität und Spezifität des iFOBT zwischen Personen mit und ohne familiäres KRK-Risiko in einer ähnlichen Größenordnung: Die Sensitivität betrug 64,1 % (95 %-KI: [63,4; 64,9]) bei Personen ohne familiäres KRK-Risiko verglichen mit 64,4 % (95 %-KI: [61,2; 67,6]) bei Personen mit familiärem KRK-Risiko. Die Spezifität betrug 94,3 % (95 %-KI: [94,2; 94,3]) bei Personen ohne familiäres KRK-Risiko verglichen mit 93,8 % (95 %-KI: [93,7; 93,9]) bei Personen mit familiärem KRK-Risiko.

#### **Zusammenfassende Bewertung in Bezug auf die Erkennung des KRK**

In Jung 2020 kam ein unperfekter Referenzstandard zum Einsatz: Da nicht bei allen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern eine Koloskopie durchgeführt wurde, ist davon auszugehen, dass ein Teil der zum Zeitpunkt der iFOBT-Durchführung vorhandenen Läsionen übersehen wurde. Die im Rahmen der Nachbeobachtung gestellten KRK-Diagnosen setzten sich aus Diagnosen zusammen, die nach initial positivem iFOBT-Befund gestellt werden, und aus solchen Diagnosen, die im Laufe 1 Jahres aufgrund anderer Anlässe diagnostiziert wurden (z. B. eine Koloskopie-Diagnostik zur Abklärung von Symptomen). Die in Jung 2020 berichtete Testgüte erfasst also nicht die Fähigkeit, sämtliche KRK zu entdecken, sondern die Fähigkeit, solche KRK zu entdecken, die innerhalb 1 Jahres auffällig werden.

Auch wenn der Referenzstandard in Jung 2020 unperfekt war, ist die 1-jährige Untersuchungsphase positiv zu werten: Ein solches Vorgehen wäre nämlich Teil des idealen

Referenzstandards, der eine initiale Koloskopie bei sämtlichen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern mit einer ausreichend langen Nachbeobachtung umfassen würde.

Insgesamt deuten die Ergebnisse aus Jung 2020 darauf hin, dass die Sensitivität und Spezifität des iFOBT in Bezug auf die Erkennung von KRK, die innerhalb 1 Jahres klinisch auffällig werden, zwischen Personen mit und ohne familiäres KRK-Risiko jeweils vergleichbar groß ist.

#### **4.5.1.3.3 Zusammenfassende Bewertung über sämtliche Studien zur diagnostischen Güte**

Bezüglich der Erkennung fortgeschrittener Neoplasien zeigte sich in der metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse zweier Studien eine vergleichbar große Sensitivität und Spezifität des iFOBT zwischen Personen mit und ohne familiäres KRK-Risiko. Die Daten der 3. Studie zu diesem Aspekt wurden für die vorliegende Bewertung nicht verwendet, da aus ihr keine vollständigen Daten zur Vierfeldertafel vorlagen und die Aussagekraft ihrer Ergebnisse dadurch limitiert ist. Bezüglich der Erkennung der KRK zeigten die Ergebnisse 1 sehr großen Studie eine vergleichbar große Sensitivität und Spezifität des iFOBT für Personen mit und ohne familiäres KRK-Risiko. Bei der 2. Studie zu diesem Aspekt war die Aussagekraft der Ergebnisse aufgrund einer zu geringen Anzahl von Personen mit Ereignis limitiert. In der Gesamtschau sprechen die Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte daher für Übertragbarkeit von Erkenntnissen zur diagnostischen Güte des iFOBT in der Gesamtbevölkerung auf Personen mit familiärem KRK-Risiko. Die diagnostische Güte der Koloskopie blieb unklar.

#### **4.5.2 Studien zu Nebenwirkungen von Screeningtests**

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

Es wurde 1 Studie zu Nebenwirkungen der Koloskopie (Hilsden 2015 [30]) und 1 Studie zu Nebenwirkungen des iFOBT und / oder der Koloskopie (Ng 2013 [25]) identifiziert. Hilsden 2015 erfüllte dabei nicht die Einschlusskriterien zu Teilziel 2c (da keine Ergebnisse zur diagnostischen Güte berichtet werden); die Ergebnisse dieser Studie wurden aber ergänzend herangezogen, da sich aus ihr Erkenntnisse zu Nebenwirkungen der Koloskopie ableiten ließen.

##### **Hilsden 2015**

In der Studie Hilsden 2015 wurde bei 18 456 Personen (davon bei 10 027 mit familiärem KRK-Risiko) eine Koloskopie zur KRK-Früherkennung durchgeführt. Personen mit familiärem KRK-Risiko wurden in der Studienpublikation beschrieben als Personen, in denen in der Familie ein KRK oder Darmpolypen diagnostiziert wurde (keine weiteren Angaben). Es handelte sich um eine retrospektive Kohortenstudie, die zwischen Januar 2008 und Dezember 2010 in Kanada durchgeführt wurde.

Es wurden Personen im Alter zwischen 40 und 74 Jahren eingeschlossen. Das Durchschnittsalter der Studienpopulation wird in der Studienpublikation nicht berichtet, es

gibt jedoch die Angabe, dass 16 % der Studienpopulation in die Altersgruppe 40 bis 50 Jahre, 72 % in die Altersgruppe 50 bis 65 Jahre und 12 % in die Altersgruppe 65 bis 74 Jahre fielen. Ausgeschlossen wurden Personen, die zuvor einen positiven iFOBT-Befund hatten oder bei denen eine Koloskopie zur Überwachung nach Polypektomie durchgeführt wurde.

Für die beiden Gruppen der Personen ohne familiäres KRK-Risiko und mit familiärem KRK-Risiko wurden Ergebnisse zu koloskopiebedingten unerwünschten Ereignissen sowie zu koloskopiebedingten Todesfällen berichtet (in der Studienpublikation bezeichnet als „colonoscopy-related adverse events“ und „colonoscopy-related deaths“). Die Ergebnisse zu diesen Endpunkten basierten auf Daten zu Besuchen in der Notaufnahme sowie Krankenhauseinweisungen, die einer Datenbank des Canadian Institute for Health Information entnommen wurden.

Als koloskopiebedingte unerwünschte Ereignisse wurden Aufenthalte in der Notaufnahme oder Krankenhauseinweisungen gezählt, die innerhalb von 30 Tagen nach der Koloskopie erfolgten und für die entweder dokumentiert war, dass der Entschluss der Personen, eine Notaufnahme aufzusuchen, durch die vorangegangene Koloskopie wahrscheinlich beeinflusst wurde, oder die vom Forschungsteam als eindeutig durch die Koloskopie verursacht eingestuft wurden. Für welche der Aufenthalte eine kausale Verbindung zur Koloskopie zu sehen war, wurde durch Sichtung der jeweiligen Patienten-Akten bestimmt; eine Teilmenge der Aufenthalte (Perforationen, kardiale Ereignisse und fragliche Fälle) wurde zusätzlich durch Gastroenterologinnen und Gastroenterologen bewertet.

### **Ng 2013**

Da die Studie Daten zur diagnostischen Güte des iFOBT beisteuerte, wurde sie bereits in Abschnitt 4.5.1.1 detailliert beschrieben.

Ng 2013 enthält Angaben zu screeningtestbezogenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, jedoch nicht zur Art der Erhebung und zur Operationalisierung dieses Endpunkts. Es wurden lediglich Perforationen und Blutungen als Beispiele für Ereignisse genannt, die zur Kategorie der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse gezählt werden.

#### **4.5.2.2 Übersicht über die untersuchten Nebenwirkungen**

Tabelle 7 gibt einen Überblick über die Nebenwirkungskategorien, zu denen aus den eingeschlossenen Studien Ergebnisse vorliegen.

Tabelle 7: Übersicht über Studien mit Ergebnissen zu unerwünschten Ereignissen von Screeningtests

Studie	Endpunkte		
	Screeningtestbezogene <sup>a</sup> schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Koloskopiebedingte unerwünschte Ereignisse	Koloskopiebedingte Todesfälle
Hilsden 2015 <sup>b</sup>	–	●	●
Ng 2013	●	–	–

●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar.  
 –: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / Der Endpunkt wurde nicht erhoben.  
 a. iFOBT und Koloskopie  
 b. Studie erfüllte nicht die Einschlusskriterien, wurde jedoch für Teilziel 2c zur Bewertung der Nebenwirkungen von Screeningtests ergänzend herangezogen.  
 iFOBT: immunologischer Test auf okkultes Blut im Stuhl

#### 4.5.2.3 Ergebnisse der Studien zu Nebenwirkungen der Screeningtests

In Hilsden 2015 wurden koloskopiebedingte unerwünschte Ereignisse bei 0,56 % der Personen ohne familiäres KRK-Risiko und bei 0,72 % der Personen mit familiärem KRK-Risiko berichtet; dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant (keine Confounderkontrolle). Es wurde für Personen mit und ohne familiäres KRK-Risiko nicht angegeben, welche spezifischen koloskopiebedingten unerwünschten Ereignisse in welcher Häufigkeit auftraten. In der Gesamtgruppe wurden mit 54 Personen am häufigsten Blutungen nach Polypektomie berichtet und mit 36 Personen am zweithäufigsten gastrointestinale Symptome (hauptsächlich Abdominalschmerzen).

Es wurden in beiden Personengruppen keine koloskopiebedingten Todesfälle berichtet.

In Ng 2013 wurden sowohl bei Personen ohne familiäres KRK-Risiko als auch bei Personen mit familiärem KRK-Risiko jeweils keine screeningtestbezogenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet.

#### Zusammenfassende Bewertung

In Ng 2013 wurden für den Endpunkt screeningtestbezogene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse keine Angaben zur Art der Erhebung gemacht. Es ist daher davon auszugehen, dass schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nicht vollständig erhoben wurden.

In Hilsden 2015 stellen koloskopiebedingte unerwünschte Ereignisse sowie koloskopiebedingte Todesfälle nur eine Teilmenge aller unerwünschten Ereignisse bzw. Todesfälle dar. Die Klassifizierung als koloskopiebedingt war zudem das Ergebnis einer subjektiven Einschätzung durch Mitglieder des Forschungsteams, was die Ergebnisse anfällig für Verzerrung macht.

Obwohl es sich in beiden Studien nicht um eine vollständige Erfassung aller unerwünschten Ereignisse bzw. Todesfälle handelte, stellt dies im Kontext der vorliegenden Bewertung die Aussagekraft der Ergebnisse dennoch nicht infrage: Zwar ist in beiden Studien eine Untererfassung von unerwünschten Ereignissen möglich, allerdings ist keine für Personen mit und ohne familiäres KRK-Risiko unterschiedliche Untererfassung erwartbar. Der von Hilsden 2015 berichtete Vergleich (0,72 % versus 0,56 %) war zudem nicht kontrolliert für mögliche Confounder, sodass jegliche Differenz in der Nebenwirkungshäufigkeit sich ggf. auch auf andere Faktoren zurückführen ließe, wie z. B. Unterschiede im Durchschnittsalter der Gruppen oder Unterschiede hinsichtlich der Invasivität der Koloskopie (häufigere Biopsien bei Personen mit familiärem KRK-Risiko). In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Nebenwirkungen des iFOBT und der Koloskopie weisen die Daten auf kein (bedeutend) höheres Risiko des iFOBT und der Koloskopie bei Personen mit familiärem KRK-Risiko als bei Personen ohne familiäres KRK-Risiko hin. Die Ergebnisse sprechen insofern für Übertragbarkeit von Erkenntnissen zu Nebenwirkungen des iFOBT und der Koloskopie in der Gesamtbevölkerung auf Personen mit familiärem KRK-Risiko.

#### **4.6 Teilziel 2d: Studien zur Darmkrebsbehandlung bei Personen mit familiärem Risiko**

Für Teilziel 2d wurde keine relevante Studie identifiziert.

## 5 Zusammenfassende Bewertung

### **Teilziel 1: Bewertung von Nutzen und Schaden einer Darmkrebsfrüherkennung bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko auf Basis vergleichender Interventionsstudien**

Es wurde keine vergleichende Interventionsstudie der Screeningkette bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko identifiziert, sodass keine Bewertung des Nutzens und Schadens einer Darmkrebsfrüherkennung auf Basis solcher Studien möglich war. Daher wurde nach Studien gesucht, die Aussagen zur Übertragbarkeit von Erkenntnissen zur Darmkrebsfrüherkennung bei Personen ohne familiäres Darmkrebsrisiko oder Personen ab einem Alter von 50 Jahren mit familiäres Darmkrebsrisiko auf Personen unter 50 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko erlauben.

### **Teilziel 2a: Effekte einer Darmkrebsfrüherkennung in vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette bei Personen von mindestens 50 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko**

Es wurde eine randomisierte Interventionsstudie der Screeningkette bei Personen mit und ohne familiäres Darmkrebsrisiko von mindestens 55 Jahren eingeschlossen. Zwar zeigten sich in der Studienpopulation keine Effektunterschiede zwischen Personen mit und Personen ohne familiäres Darmkrebsrisiko. Aus der Betrachtung der übrigen Übertragbarkeitsaspekte (Teilziele 2b bis 2d) lag jedoch keine Evidenz vor, die zeigt, dass Ergebnisse von Personen von mindestens 55 Jahren auf Personen unter 55 Jahren übertragbar sind. Die Evidenz zu Teilziel 2a spricht daher weder für noch gegen Übertragbarkeit von Erkenntnissen zur Darmkrebsfrüherkennung bei Personen von mindestens 50 Jahren, bei denen ein familiäres Darmkrebsrisiko nicht bekannt ist, auf Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko.

Mangels Daten bleibt auf Basis der Ergebnisse der PLCO-Studie auch unklar, in welchem Maße Überdiagnosen bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko auftreten könnten.

### **Teilziel 2b: Natürlicher Verlauf des Darmkrebses**

Es wurde eine systematische Übersicht eingeschlossen, die auf Basis von 7 für die vorliegende Bewertung relevanten Studien hinsichtlich mehrerer Zielgrößen, die den natürlichen Verlauf beschreiben, einen Vergleich zwischen Personen mit und ohne familiäres Darmkrebsrisiko ermöglichte. Die Ergebnisse für diese Zielgrößen sprachen – mit Ausnahme der Lokalisation von Karzinomen – für eine Übertragbarkeit von Erkenntnissen zum natürlichen Verlauf. Es gab darüber hinaus jedoch weitere Zielgrößen, die für die Einschätzung des natürlichen Verlaufs von besonderer Bedeutung waren (wie die Progressionsgeschwindigkeit), zu denen jedoch keine Daten vorlagen. Die Evidenz zu Teilziel 2b spricht daher insgesamt weder für noch gegen Übertragbarkeit von Erkenntnissen zum natürlichen Verlauf.

### **Teilziel 2c: Diagnostische Güte und direkte (Neben-)Wirkungen der etablierten Screeningtests**

Es wurden 4 Studien mit Daten zur diagnostischen Güte des immunologischen Stuhltests eingeschlossen. Die Ergebnisse von 3 dieser Studien sprechen dafür, dass die Sensitivität und Spezifität des immunologischen Stuhltests in Bezug auf die Erkennung fortgeschrittener Neoplasien (2 Studien) bzw. die Erkennung des Darmkrebses (1 Studie) zwischen Personen mit und ohne familiäres Darmkrebsrisiko vergleichbar ist. Dies spricht für Übertragbarkeit von Erkenntnissen zur diagnostischen Güte der etablierten Screeningtests. Für die übrigen Studien lagen keine vollständigen Daten zur diagnostischen Güte (Sensitivität und Spezifität) vor.

Es wurde 1 Studie mit Daten zu Nebenwirkungen des immunologischen Stuhltests und der Koloskopie eingeschlossen und 1 Studie mit Daten zu Nebenwirkungen der Koloskopie ergänzend berücksichtigt. Die Daten dieser Studien weisen auf kein (bedeutend) höheres Risiko des immunologischen Stuhltests und der Koloskopie bei Personen mit familiärem Darmkrebsrisiko im Vergleich zu Personen ohne familiäres Darmkrebsrisiko hin – sie sprechen insofern für Übertragbarkeit von Erkenntnissen zu Nebenwirkungen des immunologischen Stuhltests und der Koloskopie.

Für Teilziel 2c wird vor dem Hintergrund der Ergebnisse zur diagnostischen Güte insgesamt davon ausgegangen, dass die Evidenz für Übertragbarkeit von Erkenntnissen zur diagnostischen Güte und zu Nebenwirkungen der etablierten Screeningtests spricht.

### **Teilziel 2d: Darmkrebsbehandlung bei Personen mit familiärem Darmkrebsrisiko**

Es wurde keine Studie zur Darmkrebsbehandlung bei Personen mit familiärem Risiko identifiziert. Die Frage der Übertragbarkeit von Erkenntnissen zur Darmkrebsbehandlung bleibt bei Teilziel 2d daher offen.

### **Übersicht über die Aussagen zur Übertragbarkeit für die Teilziele 2a bis 2d**

Tabelle 8 gibt die Aussagen zur Übertragbarkeit für jeden der Übertragbarkeitsaspekte wieder.

Tabelle 8: Übersicht über die Aussagen zur Übertragbarkeit pro Teilziel

<b>Teilziel Teilaspekt</b>	<b>Zusammenfassende Bewertung der Übertragbarkeit pro Teilziel</b>
Teilziel 2a Effekte einer Darmkrebsfrüherkennung bei Personen von mindestens 50 Jahren mit familiärem Risiko	Evidenz spricht weder für noch gegen Übertragbarkeit
Teilziel 2b Natürlicher Verlauf des Darmkrebses bei Personen mit familiärem Risiko	Evidenz spricht weder für noch gegen Übertragbarkeit
Teilziel 2c Diagnostische Güte und direkte (Neben-)Wirkungen der etablierten Screeningtests bei Personen mit familiärem Risiko	Evidenz spricht insgesamt für Übertragbarkeit
Diagnostische Güte von Screeningtests	Evidenz spricht für Übertragbarkeit
Nebenwirkungen von Screeningtests	Evidenz spricht für Übertragbarkeit
Teilziel 2d Darmkrebsbehandlung bei Personen mit familiärem Darmkrebsrisiko	keine Studie identifiziert

### Gesamtfazit zur Übertragbarkeit

Nur hinsichtlich der diagnostischen Güte und der direkten (Neben-)Wirkungen der etablierten Screeningtests sprachen die Ergebnisse für Übertragbarkeit. Bei den anderen Übertragbarkeitsaspekten war dies nicht der Fall. Daher bleibt auf Basis der identifizierten Evidenz insgesamt unklar, ob Erkenntnisse zur Darmkrebsfrüherkennung bei Personen von mindestens 50 Jahren, bei denen ein familiäres Darmkrebsrisiko nicht bekannt ist, auf Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko übertragbar sind.

## 6 Einordnung des Arbeitsergebnisses

### Wesentliche Erkenntnislücken bei der Bewertung der Übertragbarkeit

Bei der Übertragbarkeitsbewertung stand die Frage im Raum, ob die Nutzen-Schaden-Relation der Darmkrebsfrüherkennung in der Gesamtbevölkerung von mindestens 50 Jahren auf Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko übertragbar ist. Auf Basis der vorliegenden Bewertung bleibt offen, ob diese Nutzen-Schaden-Relation günstiger oder ungünstiger ausfällt als in der Gesamtbevölkerung oder ob sie vergleichbar ist. Im Folgenden werden jene Erkenntnislücken hinsichtlich der 4 Übertragbarkeitsaspekte (Teilziele 2a bis 2d) benannt, die von besonderer Relevanz für die übergreifende Bewertung der Übertragbarkeit sind. Für die Erkenntnislücken werden dabei hypothetische Szenarien aufgezeigt, die eine ungünstigere Nutzen-Schaden-Relation der Darmkrebsfrüherkennung bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko implizieren und insofern gegen eine Übertragbarkeit sprechen würden.

#### ***Erkenntnislücke: Progressionsgeschwindigkeit von Präkanzerosen (Teilziel 2b)***

In Bezug auf den natürlichen Verlauf des KRK existieren unterschiedliche Hypothesen, die sich i. d. R. 1 von 2 Annahmen bezüglich der Adenom-Karzinom-Sequenz zuordnen lassen: Einer Hypothese zufolge (in der Literatur auch als „Polyp Age Shift“-Hypothese bezeichnet [31]) entwickeln sich bei Personen mit familiärem KRK-Risiko Adenome in jüngerem Lebensalter, sodass für ein gegebenes Lebensalter mehr Adenome bei Personen mit familiärem KRK-Risiko im Vergleich zu Personen ohne familiäres KRK-Risiko vorhanden sind (bei vergleichbarem Adenom- und Entartungsrisiko). Einer alternativen Hypothese zufolge (in der Literatur auch als „Aggressive Polyp“-Hypothese bezeichnet [31]) weisen Personen mit familiärem KRK-Risiko ein im Vergleich zu Personen ohne familiäres KRK-Risiko höheres Entartungsrisiko und ggf. eine höhere Progressionsgeschwindigkeit von Adenomen auf (bei vergleichbarem Adenomrisiko). Welche der beiden Hypothesen die Adenom-Karzinom-Sequenz bei Personen mit familiärem Risiko zutreffender beschreibt, erscheint nach wie vor unklar: Auch die in der vorliegenden Bewertung zusammengetragenen Daten lassen diese Frage offen.

Die Progressionsgeschwindigkeit von Präkanzerosen bei Personen mit familiärem KRK-Risiko im Vergleich zu jener bei Personen ohne familiäres KRK-Risiko ist für die Bewertung der Übertragbarkeit von Bedeutung. Eine höhere Progressionsgeschwindigkeit bei Personen mit familiärem KRK-Risiko könnte nämlich die Nutzen-Schaden-Relation der Darmkrebsfrüherkennung bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko im Vergleich zu jener in der Gesamtbevölkerung verändern:

- Würden sich bei Personen mit familiärem KRK-Risiko Präkanzerosen wesentlich schneller zu KRK entwickeln als bei Personen ohne familiäres KRK-Risiko, würde dies die präklinische Phase verkürzen (also den Zeitraum, in dem Präkanzerosen detektierbar und entfernbar sind [Sojourn Time]). Unter Anwendung der Screeningintervalle der

bestehenden Darmkrebsfrüherkennung in Deutschland könnte daher ein höherer Anteil der Präkanzerosen bei Personen mit familiärem KRK-Risiko nicht rechtzeitig erkennbar sein. Dies hätte zur Folge, dass im Vergleich zu Personen ohne familiäres Risiko KRK vermehrt in späten Stadien (mit entsprechend schlechterer Prognose) entdeckt werden würden. Ein solches Szenario würde den Effekt der Darmkrebsfrüherkennung in der Gesamtbevölkerung (z. B. hinsichtlich der KRK-Inzidenz) bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko reduzieren.

- Einer schnelleren Progression könnte durch engere Screeningintervalle Rechnung getragen werden, einer früheren Entstehung von Präkanzerosen durch einen früheren Beginn des KRK-Screenings. Falls das Screeningintervall bei Personen mit familiärem KRK-Risiko verkürzt wird und / oder das KRK-Screening in einem jüngeren Lebensalter einsetzt, so ist zu erwarten, dass dies insgesamt häufigere Koloskopien und damit einhergehend mehr unerwünschte Ereignisse zur Folge hätte. Ein solches Szenario würde daher den Schaden der Darmkrebsfrüherkennung bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko gegenüber dem in der Gesamtbevölkerung erhöhen.

Eine höhere Progressionsgeschwindigkeit könnte also – sowohl mit als auch ohne Anpassung des Screeningintervalls und der unteren Altersgrenze – dazu führen, dass die Nutzen-Schaden-Relation des KRK-Screenings bei Personen mit familiärem KRK-Risiko ungünstiger ist als in der Gesamtbevölkerung.

Bezüglich der Erkennung von KRK gab es aus der Studie Jung 2020 [26] Ergebnisse zur diagnostischen Güte des iFOBT in Bezug auf die Erkennung von KRK, die innerhalb 1 Jahres klinisch auffällig werden (für eine Beschreibung der Studie siehe Abschnitt 4.5.1.1). In Jung 2020 wurden vergleichende Ergebnisse zum Anteil von Intervallkarzinomen berichtet (definiert als Anteil der falsch-negativen Befunde an allen negativen Befunden im iFOBT). Der Anteil der Intervallkarzinome wurde als höher angegeben für Personen mit familiärem KRK-Risiko im Vergleich zu Personen ohne familiäres KRK-Risiko. In Jung 2020 wird als eine mögliche Erklärung hierfür eine höhere Progressionsgeschwindigkeit bei Personen mit familiärem KRK-Risiko präsentiert. Die in Jung 2020 berichtete Größe des Anteils der Intervallkarzinome ist jedoch abhängig von der Häufigkeit von KRK-Diagnosen in den Subgruppen mit und ohne familiäres Risiko, die innerhalb 1 Jahres gestellt werden. Da ein höherer Anteil von KRK-Diagnosen bei Personen mit familiärem KRK-Risiko als bei Personen ohne familiäres KRK-Risiko zu erwarten ist, müssen diese Ergebnisse auch nicht zwangsläufig auf ein höheres Entartungsrisiko und / oder eine schnellere Progressionsgeschwindigkeit zurückzuführen sein. Insgesamt können weder die Daten aus Jung 2020 noch die zu Teilziel 2b identifizierte Evidenz Aufschluss über die Progressionsgeschwindigkeit von Präkanzerosen bei Personen mit familiärem KRK-Risiko geben.

***Erkenntnislücke: mit Präkanzerosen und Karzinomen verbundene Symptome (Teilziel 2b)***

Es ist unbekannt, ob und hinsichtlich welcher Merkmale (u. a. Art, Häufigkeit, Intensität, Dauer, Zeitpunkt des Auftretens) sich die mit Präkanzerosen und Karzinomen ggf. verbundenen Symptome zwischen Personen mit familiärem KRK-Risiko und ohne familiäres KRK-Risiko unterscheiden. Häufigere, deutlichere oder früher auftretende Symptome bei Personen mit familiärem KRK-Risiko als bei Personen ohne familiäres KRK-Risiko könnten die Wahrscheinlichkeit eines (früheren) Arztbesuchs zur Abklärung der Symptome erhöhen und damit den Effekt der Darmkrebsfrüherkennung in der Gesamtbevölkerung bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko reduzieren. Gleichwohl zeigt eine aktuelle kanadische Untersuchung zu Personen mit „early-onset“-KRK (d. h. Personen mit einer KRK-Diagnose vor dem 50. Lebensjahr, ohne dass eine positive Familienanamnese vorgelegen haben muss), dass bei ihnen mehr Symptome zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vorgelegen haben und das Intervall zwischen Symptombeginn und KRK-Diagnose länger war als bei Personen mit einem nach dem 50. Lebensjahr diagnostizierten KRK [32]; von den Studienautorinnen und -autoren wird dieser Befund mit einer schlechteren Symptomaufmerksamkeit in jüngeren Jahren in Verbindung gebracht; es bleibt jedoch unklar, ob dieser Befund auf Personen mit familiärem KRK-Risiko unter 50 Jahren übertragbar ist, da bei Jüngeren diagnostizierte KRK nur zum Teil mit einem familiären KRK-Risiko assoziiert sind [33] und das Wissen um ein familiäres KRK-Risiko die Symptomaufmerksamkeit erhöhen könnte.

***Erkenntnislücke: Diagnostische Güte der Koloskopie (Teilziel 2c)***

Die für Teilziel 2c vorliegenden Studiendaten beziehen sich auf die Testgüte des iFOBT mit der Koloskopie als Referenztest; die Testgüte der Koloskopie im Vergleich zwischen Personen mit und ohne familiäres KRK-Risiko bleibt unklar. Eine schlechtere Testgüte der Koloskopie bei Personen mit familiärem KRK-Risiko würde den Effekt der Darmkrebsfrüherkennung in der Gesamtbevölkerung bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko reduzieren. Studien, die die Testgüte der Koloskopie untersuchen, wären durchführbar. In diesen Studien könnte eine hinreichend lange und vollständige Nachbeobachtung als Referenzstandard eingesetzt werden: Ein unterschiedlich hoher Anteil von Intervallkarzinomen bei Personen mit und ohne familiäres Risiko könnte ein Hinweis auf eine unterschiedliche Testgüte der Koloskopie sein.

***Erkenntnislücke: Darmkrebsbehandlung bei Personen mit familiärem KRK-Risiko (Teilziel 2d)***

Es bleibt mangels Daten unklar, ob es Unterschiede bezüglich des Nutzens einer KRK-Behandlung zwischen Personen mit familiärem KRK-Risiko und Personen ohne familiäres KRK-Risiko gibt. Je nachdem, ob eine Situation mit oder ohne organisierte Darmkrebsfrüherkennung bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko vorausgesetzt wird, ergeben sich unterschiedliche Konsequenzen: In einer Situation, in der eine Darmkrebsfrüherkennung bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko unterstellt wird (in der KRK also über ein Screening erkannt wurden), würden möglicherweise schlechtere Behandlungsergebnisse bei Personen mit familiärem KRK-Risiko als bei Personen ohne

familiäres KRK-Risiko den Effekt der Darmkrebsfrüherkennung bei Personen mit familiärem KRK-Risiko reduzieren. In einer Situation ohne Darmkrebsfrüherkennung bei Personen mit familiärem KRK-Risiko (in der KRK also z. B. aufgrund von Symptomen erkannt und behandelt wurden) würden möglicherweise bessere Behandlungsergebnisse bei Personen mit familiärem KRK-Risiko den Effekt reduzieren. Dass unterschiedliche Behandlungsergebnisse bei Personen mit und ohne familiäres Risiko vorstellbar sind, zeigt die metaanalytische Auswertung von 17 Kohortenstudien mit Personen mit KRK in der SÜ Li et al. 2022 auf [34]: Es zeigte sich ein insgesamt besseres Gesamtüberleben bei Personen mit familiärem KRK-Risiko als bei Personen ohne Risiko, wobei eine hohe Heterogenität vorlag und der Effekt einer positiven Familienanamnese je nach Definition des familiären Risikos auch nicht statistisch signifikant war.

Unterschiedliche Behandlungsergebnisse bei Personen mit und ohne familiäres Risiko könnten u. a. auf Unterschiede hinsichtlich genetischer Merkmale des KRK zurückgehen. Da keine Daten zur Tumorgenetik bei Personen mit familiärem KRK-Risiko vorliegen, kann das Risiko für durch genetische Unterschiede bedingte unterschiedliche Behandlungsergebnisse nicht bewertet werden.

***Erkenntnislücke: Alter der Personen mit familiärem KRK-Risiko (sämtliche Teilziele)***

Für sämtliche eingeschlossenen Studien – mit Ausnahme der Studie Hilsden 2015, in der Personen ab 40 Jahren betrachtet wurden – gilt, dass ausschließlich Personen von mindestens 50 Jahren eingeschlossen wurden, sodass diese Studien zumindest hinsichtlich des Alters nicht die Zielpopulation der vorliegenden Bewertung abbilden. Die Studie Hilsden 2015 lieferte Erkenntnisse zum Auftreten koloskopiebedingter unerwünschter Ereignisse und koloskopiebedingter Todesfälle. Da nur 16 % der Studienpopulation in die Altersgruppe 40 bis 50 Jahre fiel (siehe Abschnitt 4.5.2.1), sind die Ergebnisse aus dieser Studie nicht unbedingt repräsentativ für die Zielpopulation der vorliegenden Bewertung. Ergebnisse der eingeschlossenen Studien, die für eine Übertragbarkeit sprechen, sprechen daher zunächst nur für eine Übertragbarkeit von Erkenntnissen zur Darmkrebsfrüherkennung bei Personen aus der Gesamtbevölkerung von mindestens 50 Jahren auf Personen mit familiärem KRK-Risiko von mindestens 50 Jahren. Es bleibt offen, ob die jeweils postulierte Übertragbarkeit auch für Personen unter 50 Jahren gilt.

Tabelle 9 enthält eine Übersicht über die zuvor beschriebenen Aspekte, hinsichtlich derer keine Evidenz vorliegt und die von besonderer Relevanz für die Bewertung der Übertragbarkeit sind.

Tabelle 9: Übersicht über Erkenntnislücken von besonderer Relevanz für die Bewertung der Übertragbarkeit

Aspekte	Hypothetisches Szenario, das gegen eine Übertragbarkeit sprechen würde
<b>Teilziel 2b Natürlicher Verlauf des KRK bei Personen mit familiärem Risiko</b>	
Progressionsgeschwindigkeit von Präkanzerosen	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ schnellere Progression von Präkanzerosen bei Personen mit familiärem KRK-Risiko als bei Personen ohne familiäres KRK-Risiko, sodass die präklinische Phase kurz ist und Präkanzerosen nicht rechtzeitig detektierbar sind (Folge: Trotz Screening werden bei Personen mit familiärem KRK-Risiko KRK in höheren Stadien bzw. KRK mit schlechterer Prognose entdeckt als bei Personen ohne familiäres KRK-Risiko)</li> </ul>
mit Präkanzerosen und Karzinomen verbundene Symptome	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bei Personen mit familiärem KRK-Risiko treten Symptome vermehrt, deutlicher oder früher auf als bei Personen ohne familiäres KRK-Risiko.</li> <li>▪ Von Personen mit familiärem KRK-Risiko werden Symptome besser erkannt als von Personen ohne familiäres KRK-Risiko.</li> </ul>
<b>Teilziel 2c Diagnostische Güte und direkte (Neben-)Wirkungen der etablierten Screeningtests bei Personen mit familiärem Risiko</b>	
Diagnostische Güte der Koloskopie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ geringere Testgüte (insbesondere Sensitivität) der Koloskopie v. a. in Bezug auf die Erkennung von Präkanzerosen bei Personen mit familiärem KRK-Risiko im Vergleich zu Personen ohne familiäres KRK-Risiko</li> </ul>
<b>Teilziel 2d Darmkrebsbehandlung bei Personen mit familiärem KRK-Risiko</b>	
Darmkrebsbehandlung bei Personen mit familiärem KRK-Risiko	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ schlechtere Behandlungsergebnisse hinsichtlich im Screening erkannter KRK bei Personen mit familiärem KRK-Risiko als bei Personen ohne familiäres KRK-Risiko oder</li> <li>▪ bessere Behandlungsergebnisse hinsichtlich klinisch (d. h. nicht über ein Screening) erkannter KRK bei Personen mit familiärem KRK-Risiko als bei Personen ohne familiäres KRK-Risiko</li> </ul>
<b>Teilziele 2a bis 2d</b>	
Alter der Personen mit familiärem KRK-Risiko	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ergebnisse zur Übertragbarkeit, die für Personen mit familiärem KRK-Risiko von mindestens 50 Jahren postuliert wurden, gelten nicht für Personen mit familiärem KRK-Risiko unter 50 Jahren.</li> </ul>
KRK: kolorektales Karzinom	

## Einordnung der FARKOR-Studie

### **Beschreibung der FARKOR-Studie**

Die vorliegende Bewertung ist in einem Zusammenhang mit den Ergebnissen der FARKOR(Vorsorge bei familiärem Risiko für das kolorektale Karzinom)-Studie zu sehen [35-37]. Bei der FARKOR-Studie handelt es sich um ein vom Innovationsfonds des G-BA gefördertes Modellprojekt, dessen Ergebnisse Anlass waren, die Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme und die Richtlinie über die Früherkennung von Krebserkrankungen auf Überarbeitungsbedarf hin zu prüfen (siehe Beschluss des Innovationsausschusses beim G-BA gemäß § 92b Absatz 3 SGB V zum abgeschlossenen Projekt FARKOR [38]). Im Rahmen dieses Modellprojekts wurden zwischen Oktober 2018 und März 2021 in Bayern Personen im Alter von 25 bis unter 50 Jahren auf das Vorliegen eines familiären

KRK-Risikos untersucht. Ausgeschlossen wurden unter anderem Personen mit FAP oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder Personen, die sich in der Nachsorge nach einem behandelten KRK befanden. Bei den rekrutierten Personen handelte es sich um Mitglieder mehrerer gesetzlicher Krankenkassen in Bayern. Die Rekrutierung erfolgte dabei mehrheitlich durch eine Ansprache der behandelnden Ärztinnen und Ärzte (91 % der Teilnehmerinnen und Teilnehmer wurden über diesen Weg rekrutiert). Von den teilnehmenden Ärztinnen und Ärzten wurde bei allen Personen eine einfache Familienanamnese erhoben (Frage zu Verwandten 1. oder 2. Grades mit KRK), bei einem kleineren Teil der Personen zusätzlich eine vertiefte Familienanamnese u. a. mit Fragen zu erblichen Darmkrebserkrankungen in der Familie. Bei positiver Familienanamnese entschieden sich die Teilnehmerinnen und Teilnehmer nach einem ärztlichen Beratungsgespräch entweder für die Durchführung eines iFOBT, einer Koloskopie oder für keine Früherkennungsmaßnahme. Personen mit positivem iFOBT wurde eine Koloskopie angeboten. Die Studie wurde im Evaluationsbericht als prospektive populationsbasierte Beobachtungsstudie beschrieben [36]. Teil des FARKOR-Projekts war außerdem eine gesundheitsökonomische Evaluation anhand eines entscheidungsanalytischen Modells (Markov-Modell) [37,39].

Die FARKOR-Beobachtungsstudie wurde in der vorliegenden Bewertung nicht eingeschlossen, da es sich um keine vergleichende Interventionsstudie handelte und keine genuinen Daten zu einem Vergleich von Personen mit und ohne familiäres KRK-Risiko berichtet wurden (im Evaluationsbericht wurden für eine vergleichende Betrachtung der Verteilung von Vorläuferläsionen Routinedaten herangezogen [36]).

Während in der vorliegenden Bewertung hauptsächlich Studien mit Personen von mindestens 50 Jahren eingeschlossen wurden, bezogen sich die Ergebnisse aus der FARKOR-Studie auf unter 50-jährige Personen mit familiärem KRK-Risiko und damit auf die Zielpopulation der vorliegenden Bewertung. Aus diesem Grund bietet sich ein Vergleich hinsichtlich solcher Zielgrößen an, die sowohl in der FARKOR-Studie als auch in der vorliegenden Bewertung betrachtet wurden. Neben einer Prozessevaluation, in der u. a. die Teilnahmebereitschaft untersucht wurde, wurden in der FARKOR-Studie mehrere Zielgrößen bei den teilnehmenden Personen erfasst, die auch im Rahmen der vorliegenden Bewertung betrachtet wurden [36]. Ein Vergleich zwischen den Ergebnissen der vorliegenden Bewertung und der FARKOR-Studie ist für die Prävalenz von Adenomen, von fortgeschrittenen Adenomen und von KRK sowie für Koloskopie-Komplikationen möglich.

### ***Prävalenz von Adenomen, von fortgeschrittenen Adenomen und von KRK***

Bei 25 847 Personen wurde eine einfache Familienanamnese erhoben. Bei 5769 Personen wurden Hinweise auf Verwandte 1. oder 2. Grades mit einem KRK festgestellt – dies entspricht einem Anteil von 22,3 % bezogen auf alle Personen, bei denen eine einfache

Familienanamnese erhoben wurde. Bei 1188 der 5769 Personen mit positiver Familienanamnese wurde ein iFOBT durchgeführt, bei 1595 eine Koloskopie. Insgesamt wurden bei 287 Personen (17,2 % aller Personen, bei denen eine Koloskopie durchgeführt wurde) Adenome entdeckt (davon bei 89 Personen serratierte Adenome, bei 173 Personen tubuläre Adenome und bei 26 Personen tubulovillöse Adenome), bei 166 Personen (10,4 %) Polypen (davon bei 140 Personen hyperplastische Polypen), bei 76 Personen (4,8 %) fortgeschrittene Adenome und bei 4 Personen (0,3 %) ein KRK [36]. Bei 278 Personen, die im Rahmen der FARKOR-Studie koloskopiert wurden, wurde in den letzten 5 Jahren bereits eine Koloskopie durchgeführt. Werden nur diejenigen Personen betrachtet, bei denen in den letzten 5 Jahren keine Koloskopie durchgeführt wurde (dies sind 1317 im Rahmen der FARKOR-Studie koloskopierte Personen), so zeigten sich bei 232 Personen (17,6 %) Adenome, bei 132 Personen (10,0 %) Polypen, bei 78 Personen (5,9 %) fortgeschrittene Adenome und bei 4 Personen (0,3 %) ein KRK [35]. Verglichen damit zeigten sich in der in Abschnitt 4.4 berücksichtigten Studie Wark 2009 (eine der in Henrikson 2015 eingeschlossenen Primärstudien) bei 15,8 % der Personen mit positiver Familienanamnese (1 erstgradig Verwandte / Verwandter mit KRK) Adenome und bei 7,7 % fortgeschrittene Adenome. Die Daten zum Anteil der Personen mit fortgeschrittenen Adenomen an den Personen mit allen Adenomen waren zwischen Wark 2009 und der FARKOR-Studie vergleichbar. Hinsichtlich dieser Zielgröße gibt es damit Hinweise auf vergleichbare Zusammenhänge bei Personen über und unter 50 Jahren mit familiärem KRK-Risiko.

### ***Koloskopie-Komplikationen***

In der FARKOR-Studie wurden bei 4 koloskopierte Personen Komplikationen berichtet (0,25 % der Personen, bei denen eine Koloskopie durchgeführt wurde). Bei 3 dieser Personen wurden Blutungen berichtet (bei 1 Person war die genaue Komplikation unklar). Es bestand bei keiner der 4 Komplikationen eine Notwendigkeit zu einer operativen Behandlung [36]. Im Vergleich dazu wurden in der Studie Hilsden 2015 bei 0,72 % der Personen mit familiärem KRK-Risiko koloskopiebedingte unerwünschte Ereignisse berichtet (bei denen es sich vermutlich in der Mehrzahl um Blutungen handelte; siehe Abschnitt 4.5.2.3). Auch bezüglich koloskopiebedingter unerwünschter Ereignisse bzw. Komplikationen zeigte sich eine vergleichbare Häufigkeit zwischen Personen über und unter 50 Jahren mit familiärem KRK-Risiko.

### ***Die FARKOR-Modellierungsstudie***

Modellierungen stellen ein vereinfachtes Abbild der Realität dar und basieren als solches auf mehr oder weniger sicheren Annahmen. Im Rahmen einer Modellierung kann untersucht werden, wie Nutzen und Schaden zueinander in Beziehung stehen, und in welche Richtung und in welcher Größenordnung sich Nutzen und Schaden bewegen, wenn bestimmte variable Größen (z. B. das Screeningintervall) verändert werden. Auch die Auswirkungen der Unsicherheiten in den Modellparametern (z. B. den einbezogenen Prävalenzdaten) sollten im

Rahmen von Modellierungsstudien geprüft werden (z. B. [40,41]). Modellierungen beruhen jedoch nur zum Teil auf empirischen Daten und können insgesamt nicht als empirische Evidenz gelten, sodass Ergebnisse aus Modellierungen höchstens eine sehr geringe Ergebnissicherheit aufweisen. Aus diesem Grund wurden Modellierungsstudien nicht in Teilziel 1 eingeschlossen. Unter bestimmten Voraussetzungen können Modellierungsstudien aber die Ableitung der Beleglage unterstützen.

In Modellierungsstudien müssen zu einer Reihe von Aspekten der Darmkrebsfrüherkennung Annahmen gemacht werden – so auch zu den Aspekten, die Gegenstand der vorliegenden Bewertung waren. Idealerweise können dabei Daten aus klinischen Studien verwendet werden, die je nach Aussagesicherheit der Studien die Annahmen mehr oder weniger plausibel machen. Modellierungsstudien müssen z. B. hinsichtlich des natürlichen Verlaufs des KRK bei Personen mit familiärem KRK-Risiko mit wenig datengestützten Annahmen arbeiten; häufig wird dabei die „Polyp Age Shift“-Hypothese vorausgesetzt [31,37,42-46], im Zuge dessen die altersspezifische Inzidenz für Adenome und KRK für die Gesamtbevölkerung mit einem Faktor multipliziert werden (siehe z. B. [42]).

Im Rahmen der FARKOR-Modellierungsstudie wurden die zugrunde gelegten Progressionswahrscheinlichkeiten für den Übergang vom Zustand „gesund“ zu nicht-fortgeschrittenen Adenomen und von nicht-fortgeschrittenen zu fortgeschrittenen Adenomen anhand der alters- und geschlechtsspezifischen Häufigkeiten aus der FARKOR-Studie angepasst. Für die Progression von fortgeschrittenen Adenomen zu KRK wurde jedoch die alters- und geschlechtsspezifische KRK-Inzidenz in der Gesamtbevölkerung – adjustiert anhand des erhöhten relativen KRK-Risikos bei Personen mit familiärem KRK-Risiko – für die Modellkalibrierung verwendet [37,39].

Da die Modellierung basierend auf den Daten der FARKOR-Studie – wie die FARKOR-Beobachtungsstudie selbst – ausschließlich die Gruppe der unter 50-Jährigen mit familiärer Vorbelastung untersucht, erlaubt auch sie keine Schlüsse zur Übertragbarkeit von Erkenntnissen zur Darmkrebsfrüherkennung in der Gesamtbevölkerung von mindestens 50 Jahren auf Personen unter 50 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko: Bereits aus diesem Grund wurde sie nicht in die Bewertung eingeschlossen.

Die Modellierung, die den KRK-Screeningempfehlungen der U.S. Preventive Services Task Force zugrunde lag und in der auch ein KRK-Screening ab einem Alter von 45 Jahren betrachtet wurde, berücksichtigt keine Spezifika von Personen mit familiärem KRK-Risiko, weil sich die Analyse auf die Gesamtbevölkerung bezieht [47,48].

### **Ausblick**

Die zuvor aufgezeigten besonders relevanten Erkenntnislücken weisen auf jene Aspekte hin, zu denen aussagekräftige Daten vorliegen müssten, um von einer Übertragbarkeit ausgehen

zu können. Sofern geeignete Daten zur Klärung der offenen Fragen – insbesondere hinsichtlich der relevanten Erkenntnislücken – vorliegen, könnte ggf. eine Übertragbarkeit der Erkenntnisse zur Darmkrebsfrüherkennung in der Gesamtbevölkerung angenommen werden.

Dies ist insbesondere von Relevanz, da keine laufenden Studien zur Screeningkette identifiziert wurden, die Ergebnisse zum Nutzen und Schaden einer Darmkrebsfrüherkennung bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem KRK-Risiko erwarten lassen. Bezüglich der in Abschnitt A3.1.5 beschriebenen laufenden Studie zur Screeningkette [49] bleibt unklar, ob die Studie fortgeführt wurde und ob in absehbarer Zeit mit einer Publikation von Ergebnissen zu rechnen ist. Hinsichtlich der potenziell relevanten Nordic-European-Initiative-on-Colorectal-Cancer(NordICC)-Studie – einer randomisierten Studie der Screeningkette mit 84 585 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern – ist nicht mit relevanten Ergebnissen zu rechnen, da die Familienanamnese laut Studienprotokoll offenbar nur im Interventionsarm (vollständig) erhoben wurde [50].

### **Begleitevaluation bei Erweiterung des KRK-Screenings**

Da in näherer Zukunft nicht mit aussagekräftigen Studien zu rechnen ist, die Aussagen zum Nutzen und Schaden einer Darmkrebsfrüherkennung bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem KRK-Risiko erlauben, sollte im Falle der Einführung einer Darmkrebsfrüherkennung in der genannten Personengruppe eine begleitende Evaluation erfolgen. Eine begleitende Evaluation wurde im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht von 2 Stellungnehmenden angeregt. Das Thema wurde zudem in der mündlichen Erörterung zum Vorbericht diskutiert.

Eine begleitende Evaluation sollte in einer Weise erfolgen, dass auf ihrer Basis Aussagen zum Nutzen und Schaden einer Darmkrebsfrüherkennung bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem KRK-Risiko möglich sind.

Eine Grundvoraussetzung für belastbare Aussagen zu Vor- und Nachteilen einer Intervention ist ein Vergleich. Das Optimum in methodischer Hinsicht wäre eine (cluster)randomisierte kontrollierte Studie innerhalb Deutschlands, die als Regionalvergleich konzipiert sein könnte, z. B. durch einen Vergleich von Modellregionen, in denen ein KRK-Screening eingeführt wird, mit den restlichen Regionen (in denen kein Risikogruppenscreening eingeführt wird). Denkbar wäre auch eine entsprechende nicht randomisierte kontrollierte Studie, auch wenn dies mit einer geringeren Ergebnissicherheit einherginge. In der mündlichen Erörterung wurde jedoch auf folgendes Problem einer solchen Studie hingewiesen: Angesichts der Leitlinienempfehlung für ein KRK-Screening bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem KRK-Risiko (Empfehlung einer Früherkennungskoloskopie für erstgradig Verwandte von Personen mit KRK 10 Jahre vor dem Erstmanifestationsalter des oder der erkrankten Verwandten und spätestens ab einem Alter von 40 bis 45 Jahren [7]) wäre damit zu rechnen, dass innerhalb der Kontrollgruppe in einem nach Einschätzung der Stellungnehmenden nicht unerheblichen Umfang ebenfalls eine

Darmkrebsfrüherkennung durchgeführt wird („Kontamination“ der Kontrollgruppe durch ein „graues Screening“).

In der mündlichen Erörterung wurden aus diesem Grund weitere Optionen für eine vergleichende Studie zum Nutzen und Schaden einer Darmkrebsfrüherkennung diskutiert. Eine alternative Möglichkeit zur Generierung einer zeitlich parallelen Vergleichsgruppe könnte darin bestehen, die Situation in Deutschland nach Einführung einer Darmkrebsfrüherkennung bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem KRK-Risiko mit der Situation in einem Land zu vergleichen, in dem kein vergleichbares Risikogruppenscreening durchgeführt wird und das hinsichtlich Bevölkerungsstruktur und medizinischen Standards mit Deutschland annähernd vergleichbar ist. In der Erörterung wurde Schweden als möglicherweise geeignetes Land für einen solchen Vergleich angeführt. In Schweden wurde im Jahr 2022 ein organisiertes Darmkrebsfrüherkennungsprogramm für Personen zwischen 60 und 74 Jahren flächendeckend eingeführt [51]; eine organisierte Darmkrebsfrüherkennung bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem KRK-Risiko scheint es zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht zu geben. Es wäre jedoch im Vorfeld der Entscheidung für eine solche Evaluation zu prüfen, ob in Schweden (bzw. im als Kontrollgruppe vorgesehen Land) ähnlich wie in Deutschland womöglich ein opportunistisches KRK-Screening bei Personen mit familiärem KRK-Risiko erfolgt. Darüber hinaus liegen für Schweden umfassende Daten differenziert nach Familienanamnese zu allen dem schwedischen Krebsregister gemeldeten KRK-Fällen vor. Dieser Umstand resultiert aus der Möglichkeit, Daten des schwedischen Mehrgenerationenregisters (Multi-Generation Register), das Daten zu Verwandtschaftsverhältnissen für alle nach dem Jahr 1931 in Schweden geborenen oder nach 1960 in Schweden registrierte Personen umfasst [52], mit Daten des schwedischen Krebsregisters zu verknüpfen, welches sämtliche gemeldeten Krebsdiagnosen in Schweden dokumentiert und seit 1958 besteht [53]. Dies eröffnet die Möglichkeit, das Auftreten des KRK spezifisch für Personen unter 50 Jahren mit familiärem KRK-Risiko zu untersuchen. Genutzt wurde die Datensammlung unter anderem zur Untersuchung des familiär erhöhten KRK-Risikos in Abhängigkeit vom Verwandtschaftsgrad [54-56]. Durch eine Verknüpfung mit Daten zu Sterbefällen – wie in den vorgenannten Arbeiten [54-56] erfolgt – wären zudem Untersuchungen zur Mortalität möglich.

Ein Vergleich von Personen unter 50 Jahren mit familiärem KRK-Risiko in Deutschland (Interventionsgruppe bei Einführung eines Risikogruppenscreenings) mit einer Kontrollgruppe, in der kein organisiertes Risikogruppenscreening erfolgt (z. B. Schweden), hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte böte die Möglichkeit, sich einer Aussage zum Nutzen und Schaden einer Darmkrebsfrüherkennung in der genannten Personengruppe auf Basis einer prospektiven nicht-randomisierten kontrollierten Studie mit paralleler Kontrollgruppe anzunähern.

Ein Studienprotokoll sollte die Eckpunkte der Begleitevaluation festlegen. Die Bewertung sollte sich auf patientenrelevante Endpunkte beziehen (siehe z. B. Abschnitt A2.1.3). Es wäre dabei darauf zu achten, dass für Deutschland mindestens jene patientenrelevanten Endpunkte erhoben werden, zu denen für die Kontrollgruppe Daten verfügbar sind (würden die schwedischen Registerdaten genutzt werden, so wäre mindestens die KRK-Inzidenz zu erfassen). Darüber hinaus sollten Schäden erfasst werden, die sich direkt und indirekt aus dem zur Darmkrebsfrüherkennung eingesetzten Test oder aus nachfolgenden diagnostischen Untersuchungen ergeben (z. B. Komplikationen der Koloskopie). Für die Aussagekraft der Ergebnisse essenziell wäre die Erfassung relevanter Störvariablen (Confounder) und anschließende Adjustierung für diese Variablen in der Datenanalyse (bezogen auf Schweden ermöglicht die Verknüpfung der Daten des Mehrgenerationenregisters und Krebsregisters mit Zensusdaten [siehe [54-56]] ggf. die Adjustierung für weitere Confounder neben dem Alter und Geschlecht). Die Datenerhebung in Deutschland sollte alle relevanten Confounder umfassen und sowohl patientenbezogene Confounder beinhalten als auch auf die medizinische Versorgung bezogene. Präspezifiziert werden sollten zudem der Zeitraum der Nachbeobachtung, die Datenauswertung sowie Kriterien, anhand derer über den Erfolg oder Misserfolg des Darmkrebscreenings bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem KRK-Risiko entschieden wird; dies beinhaltet unter anderem die Festlegung eines primären Endpunkts zur Untersuchung des patientenrelevanten Nutzens.

Eine Einführung einer Darmkrebsfrüherkennung bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem KRK-Risiko sollte zudem eine Qualitätssicherung beinhalten und zu diesem Zweck die Erhebung von Qualitätsindikatoren (wie der Adenom- und SSL-Detektionsrate) vorsehen. Darüber hinaus kann die Einführung der Früherkennung ergänzend dazu genutzt werden, geeignete Arten zur Ansprache der Zielpopulation und zur Erhebung der Familienanamnese sowie den Anteil falsch-negativer Befunde des iFOBT zu evaluieren.

Bei dem vorgeschlagenen Studiendesign würde die Kontrollgruppe aus der Bevölkerung eines anderen Landes bestehen, was mit gewissen Unterschieden zwischen den verglichenen Kohorten in beispielsweise demografischen Merkmalen oder Versorgungsstrukturen einherginge. Auch wenn dies die Aussagekraft mindert, ist ein solcher (zeitlich paralleler) Vergleich gegenüber einer Situation ohne ein Risikogruppenscreening nötig, um Erkenntnisse zum Nutzen (und Schaden) einer Darmkrebsfrüherkennung bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem KRK-Risiko zu gewinnen. Eingedenk aller Einschränkungen, die mit dem vorgeschlagenen Studiendesign einhergingen, könnte der aufgezeigte Weg immer noch jenes Evaluationskonzept darstellen, das im Vergleich aller realistischen Optionen mit der höchsten Aussagekraft einhergeht. Die Einführung einer Darmkrebsfrüherkennung bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem KRK-Risiko sollte in jedem Fall als Möglichkeit genutzt werden, Evidenz zum möglichen Nutzen und Schaden des KRK-Screenings in dieser Personengruppe zu generieren.

## 7 Fazit

### **Direkte Evidenz zur Darmkrebsfrüherkennung bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko**

Zur Fragestellung eines systematischen Screenings von Personen mit familiärem Darmkrebsrisiko und einem Alter unter 50 Jahren liegt keine direkte Evidenz vor (keine vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette).

### **Indirekte Evidenz zur Darmkrebsfrüherkennung (Übertragbarkeit)**

Die umfangreiche Suche nach Studien zur Frage der Übertragbarkeit von Erkenntnissen zur Darmkrebsfrüherkennung bei Personen von mindestens 50 Jahren, bei denen ein familiäres Darmkrebsrisiko nicht bekannt ist, auf Personen unter 50 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko ergab insgesamt nur wenig Evidenz zu den einzelnen Teilaspekten der Übertragbarkeit. Nur zu einem Übertragbarkeitsaspekt – nämlich zur diagnostischen Güte und den direkten (Neben-)Wirkungen der etablierten Screeningtests – spricht die identifizierte Evidenz für Übertragbarkeit von Erkenntnissen. Bei den weiteren Übertragbarkeitsaspekten spricht die identifizierte Evidenz weder für noch gegen Übertragbarkeit oder es liegt keine Evidenz vor. In der Gesamtschau der insgesamt eher spärlichen Evidenz zu zentralen Übertragbarkeitsaspekten bleibt daher offen, ob der nachgewiesene Nutzen der Darmkrebsfrüherkennung für Personen von mindestens 50 Jahren, bei denen ein familiäres Darmkrebsrisiko nicht bekannt ist, sich auch in ähnlicher Weise bei unter 50-jährigen Personen mit familiärem Darmkrebsrisiko erreichen ließe.

### **Empfehlungen zur Begleitevaluation im Falle der Erweiterung der Darmkrebsfrüherkennung**

Falls die Darmkrebsfrüherkennung bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko trotz der spärlichen Evidenz in Deutschland eingeführt wird, sollte eine Begleitevaluation erfolgen, z. B. durch einen Vergleich mit der Situation in einem anderen Land, in dem kein solches Risikogruppenscreening etabliert ist. Der vorliegende Bericht enthält ausführliche Empfehlungen zur Ausgestaltung einer solchen Begleitevaluation.

## 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 Bewertung einer Früherkennung von Darmkrebs bei Personen mit familiärem Risiko beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

Am 22.02.2024 wurden Betroffene zu Erfahrungen und Erwartungen zum Darmkrebsscreening konsultiert.

Der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 29.02.2024 wurde am 08.03.2024 auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 05.08.2024, wurde am 12.08.2024 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 09.09.2024 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht wurden am 15.10.2024 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die wesentlichen Argumente aus den Stellungnahmen werden in Abschnitt A4.3 „Würdigung der Anhörung zum Vorbericht“ des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

Der vorliegende Abschlussbericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 4 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht auf der Website des IQWiG bereitgestellt.

#### A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

##### Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan 1.0

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Vorbericht:

- Der Begriff der Normalbevölkerung wurde durch den geeigneteren Begriff der Gesamtbevölkerung ersetzt, um auf Personen von mindestens 50 Jahren ohne spezifisch

erhöhtes Darmkrebsrisiko bzw. bei denen ein familiäres Darmkrebsrisiko nicht bekannt ist, zu verweisen.

- Die Vorgehensweise bei der Prüfung der Übertragbarkeit wurde spezifiziert (siehe Kapitel 3).
- Bezüglich der Studien zur diagnostischen Güte wurden die Ergebnisse zu richtig- und falsch-negativen Befunden sowie dem daraus abgeleiteten NPV und die Ergebnisse zu richtig- und falsch-positiven Befunden sowie dem daraus abgeleiteten PPV für die vorliegende Bewertung nicht verwendet, da genügend valide Daten aus anderen Studien zur Sensitivität und Spezifität vorlagen und diese Maße der diagnostischen Güte gegenüber dem NPV und PPV von Vorteil sind. (NPV und PPV sind prävalenzabhängige Maße, die angesichts der erwartbaren Unterschiede in der KRK-Prävalenz zwischen Personen mit und ohne familiäres KRK-Risiko in der Regel nicht und grundsätzlich weniger aussagekräftig sind als Daten zu Sensitivität und Spezifität.)
- Für Teilziel 2d wurde eine allgemeinere Bezeichnung gewählt (Darmkrebsbehandlung bei Personen mit familiärem KRK-Risiko).

### **Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht**

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Abschlussbericht:

- In Abschnitt 4.3.3.1 wurde das für die Gesamtgruppe irrtümlich als Hazard Ratio angegebene Effektmaß zu IDR korrigiert.
- In Kapitel 6 wurde die Beschreibung der FARKOR-Modellierungsstudie angepasst.
- In den Kapiteln 6 und 7 wurden Hinweise zu den Eckpunkten einer Begleitevaluation bei Einführung eines KRK-Screenings ergänzt.
- Es wurde der Abschnitt A4.2 „Kritische Reflexion des Vorgehens“ ergänzt.
- Es wurde der Abschnitt A4.3 „Würdigung der Anhörung zum Vorbericht“ ergänzt.

## **A2 Methodik gemäß Berichtsplan 1.0**

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

Diese Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 7.0 [57] erstellt.

Die Bewertung einer Früherkennung von Darmkrebs bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko wird in 2 Teilzielen verfolgt:

### **Teilziel 1**

Teilziel 1 ist auf die Bewertung des Nutzens und Schadens einer Darmkrebsfrüherkennung im Vergleich zu keiner spezifischen Darmkrebsfrüherkennung bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko gerichtet (Abschnitt A2.1). Als Personen mit familiärem Darmkrebsrisiko werden Personen verstanden, die mindestens einen an Darmkrebs erkrankten Verwandten (1. oder 2. Grades) haben.

### **Teilziel 2**

Ist die Evidenz zu Teilziel 1 nicht aussagekräftig (ist also keine hinreichend sichere Aussage zum Nutzen und Schaden einer Darmkrebsfrüherkennung bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko möglich) oder wurde keine Evidenz identifiziert, so erfolgt eine Bewertung der Übertragbarkeit von Erkenntnissen zur Darmkrebsfrüherkennung in der Gesamtbevölkerung (Personen von mindestens 50 Jahren ohne spezifisch erhöhtes Darmkrebsrisiko bzw. bei denen ein familiäres Darmkrebsrisiko nicht bekannt ist) auf die Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko (Teilziel 2). Personen aus der Gesamtbevölkerung von mindestens 50 Jahren und Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko werden dabei hinsichtlich solcher Aspekte miteinander verglichen, von denen angenommen werden kann, dass sie bedeutsam sind für den Nutzen eines Darmkrebscreenings in der Gesamtbevölkerung (im Folgenden Übertragbarkeitsaspekte genannt). Es werden die folgenden Übertragbarkeitsaspekte betrachtet:

- Teilziel 2a: Effekte einer Darmkrebsfrüherkennung in vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette (Abschnitt A2.2)
- Teilziel 2b: Erkenntnisse zum (natürlichen) Verlauf des KRK (Abschnitt A2.3)
- Teilziel 2c: Daten zur diagnostischen Güte und zu direkten (Neben-)Wirkungen der etablierten Screeningtests (Abschnitt A2.4)
- Teilziel 2d: Daten zur Darmkrebsbehandlung bei Personen mit familiärem KRK-Risiko (Abschnitt A2.5)

Für Teilziel 2a wird nach Studien gesucht, die eine Aussage zu möglichen Effektunterschieden zwischen Personen von mindestens 50 Jahren mit und ohne familiäres Darmkrebsrisiko erlauben. Für die Teilziele 2b bis 2d wird nach Studien gesucht, die einen Vergleich von Personen aus der Gesamtbevölkerung von mindestens 50 Jahren mit Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko (bei nicht ausreichender Datenlage alternativ mit Personen von mindestens 50 Jahren mit familiärem Risiko) hinsichtlich des jeweiligen Übertragbarkeitsaspekts erlauben. Ein Vergleich von Personen unter 50 Jahren („early-onset cancer“) mit Personen über 50 Jahren ist nicht zielführend, weil ein KRK vor dem 50. Lebensjahr nur zum Teil mit einem familiären KRK-Risiko assoziiert ist [33].

Sofern bei Teilziel 2 die Evidenz hinreichend gegen eine Übertragbarkeit in einem der untersuchten Übertragbarkeitsaspekte spricht, kann auf die Bearbeitung der weiteren Übertragbarkeitsaspekte verzichtet werden.

## **A2.1 Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko (Teilziel 1)**

### **A2.1.1 Population**

In die Bewertung werden Studien mit Personen unter 50 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko aufgenommen.

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

Prüfintervention ist die Darmkrebsfrüherkennung mittels der gegenwärtig im Rahmen der organisierten Darmkrebsfrüherkennung eingesetzten Tests, d. h. mittels iFOBT oder Koloskopie. Falls zu diesen beiden Teststrategien keine relevanten Studien identifiziert werden können, jedoch zum gFOBT oder zur Sigmoidoskopie, so können diese Studien ersatzweise berücksichtigt werden. Als Vergleichsintervention gilt keine spezifische Darmkrebsfrüherkennung.

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

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Gesamtüberleben
- krankheitsspezifisches (tumorspezifisches) Überleben
- Auftreten des KRK
- Auftreten fortgeschrittener Adenome
- Auftreten fortgeschrittener SSLs
- gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie psychosoziale Aspekte

- Schäden, die sich direkt und indirekt aus dem zur Darmkrebsfrüherkennung eingesetzten Test oder aus nachfolgenden diagnostischen Untersuchungen ergeben, einschließlich der Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen

#### **A2.1.4 Studientypen**

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

Für den zu erstellenden Bericht werden in erster Linie RCTs als relevante wissenschaftliche Informationsquelle in die Bewertung einfließen.

Falls keine RCTs in ausreichender Zahl und / oder Qualität vorliegen, werden schrittweise auch Studien einer niedrigeren Evidenzstufe eingeschlossen:

- quasirandomisierte kontrollierte Studien,
- prospektive vergleichende Kohortenstudien.

Dabei erfolgt der Einschluss von nicht randomisierten vergleichenden Studien ausschließlich bei adäquater Confounderkontrolle. Eine adäquate Confounderkontrolle liegt vor, wenn das Problem einer möglichen Strukturungleichheit bei der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt wurde. Hierfür müssen Daten zu wesentlichen Basischarakteristika aller verglichenen Gruppen verfügbar sein, um den Einfluss wichtiger Confounder abschätzen zu können. Erforderlich sind hierfür Daten mindestens zu den Confoundern Alter, Geschlecht, sozioökonomischer Status und jeweils mindestens 1 der folgenden Lebensstilfaktoren, die mit dem Darmkrebsrisiko in Verbindung gebracht werden: Ernährung, körperliche Aktivität, Gewicht / Body-Mass-Index (BMI), Alkoholkonsum oder Rauchen [7].

Relevant sind Ergebnisse aus Studien, in denen ausschließlich Personen unter 50 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko eingeschlossen und den Studienarmen zugeteilt wurden. Darüber hinaus sind aber auch Ergebnisse aus Studien zum Nutzen einer Darmkrebsfrüherkennung relevant, die nicht spezifisch Personen mit erhöhtem Darmkrebsrisiko eingeschlossen haben, sondern Personen aus der Gesamtbevölkerung. In diesen Studien muss – um für die vorliegende Bewertung relevant zu sein – neben dem Alter der Status der Familienanamnese (mit)erfasst worden sein, und es müssen entsprechende Subgruppenanalysen für die Zielpopulation der Personen unter 50 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko vorliegen.

### A2.1.5 Studiengröße

Für quasirandomisierte kontrollierte Studien und prospektive vergleichende Kohortenstudien gilt, dass nur Studien eingeschlossen werden, in denen mindestens 1000 Personen eingeschlossen wurden. Für RCTs gilt keine Mindeststudiengröße.

### A2.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

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

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

Tabelle 10: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko

Einschlusskriterien	
IF1	Personen unter 50 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko (siehe auch Abschnitt A2.1.1)
IF2	Prüfintervention: Darmkrebsfrüherkennung mittels FOBT, Koloskopie oder Sigmoidoskopie (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
IF3	Vergleichsintervention: keine spezifische Darmkrebsfrüherkennung (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
IF4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3 formuliert
IF5	RCTs sowie quasirandomisierte kontrollierte Studien und prospektive vergleichende Kohortenstudien mit adäquater Confounderkontrolle
IF6	Studiengröße für quasirandomisierte kontrollierte Studien und prospektive vergleichende Kohortenstudien: mindestens 1000 Personen eingeschlossen; RCT ohne Einschränkung hinsichtlich der Studiengröße
IF7	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
IF8	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [58] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [59] oder TREND-Statements [60] 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; FOBT: fäkaler Okkultbluttest; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

## A2.2 Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette bei Personen von mindestens 50 Jahren mit familiärem Risiko (Teilziel 2a)

### A2.2.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit Personen von mindestens 50 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko aufgenommen.

### **A2.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Prüfintervention ist die Darmkrebsfrüherkennung mittels der gegenwärtig im Rahmen der organisierten Darmkrebsfrüherkennung eingesetzten Tests, d. h. mittels iFOBT oder Koloskopie. Falls zu diesen beiden Teststrategien keine relevanten Studien identifiziert werden können, jedoch zum gFOBT oder zur Sigmoidoskopie, so können diese Studien ersatzweise berücksichtigt werden. Als Vergleichsintervention gilt keine spezifische Darmkrebsfrüherkennung.

### **A2.2.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Gesamtüberleben
- krankheitsspezifisches (tumorspezifisches) Überleben
- Auftreten des KRK
- Auftreten fortgeschrittener Adenome
- Auftreten fortgeschrittener SSLs
- gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie psychosoziale Aspekte
- Schäden, die sich direkt und indirekt aus dem zur Darmkrebsfrüherkennung eingesetzten Test oder aus nachfolgenden diagnostischen Untersuchungen ergeben, einschließlich der Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen

### **A2.2.4 Studientypen**

Für dieses Teilziel gilt bezüglich des Studientyps das in Abschnitt A2.1.4 Beschriebene. Es werden folglich in erster Linie RCTs eingeschlossen. Falls keine RCTs in ausreichender Zahl und/oder Qualität vorliegen, werden quasirandomisierte kontrollierte Studien und prospektive vergleichende Kohortenstudien mit adäquater Confounderkontrolle (siehe Abschnitt A2.1.4) eingeschlossen.

Relevant sind Ergebnisse aus Studien zum Nutzen einer Darmkrebsfrüherkennung, die nicht spezifisch Personen mit familiärem Darmkrebsrisiko eingeschlossen haben, sondern Personen von mindestens 50 Jahren aus der Gesamtbevölkerung. In diesen Studien muss – um für die vorliegende Bewertung relevant zu sein – der Status der Familienanamnese (mit)erfasst worden sein. Es wird in diesen Studien nach Auswertungen gesucht, die eine Aussage erlauben zu möglichen Effektunterschieden zwischen Personen mit und Personen ohne familiäres Darmkrebsrisiko von mindestens 50 Jahren (z. B. Auswertungen zu einer Wechselwirkung zwischen der Familienanamnese und der Screeningmaßnahme).

### A2.2.5 Studiengröße

Für quasirandomisierte kontrollierte Studien und prospektive vergleichende Kohortenstudien gilt, dass nur Studien eingeschlossen werden, in denen mindestens 1000 Personen eingeschlossen wurden. Für RCTs gilt keine Mindeststudiengröße.

### A2.2.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

### A2.2.7 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 11: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette bei Personen von mindestens 50 Jahren mit familiärem Risiko

Einschlusskriterien	
IN1	Personen von mindestens 50 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko (siehe auch Abschnitt A2.2.1)
IN2	Prüfintervention: Darmkrebsfrüherkennung mittels FOBT, Koloskopie oder Sigmoidoskopie (siehe auch Abschnitt A2.2.2)
IN3	Vergleichsintervention: keine spezifische Darmkrebsfrüherkennung (siehe auch Abschnitt A2.2.2)
IN4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.2.3 formuliert
IN5	RCTs sowie quasirandomisierte kontrollierte Studien und prospektive vergleichende Kohortenstudien mit adäquater Confounderkontrolle mit einer Auswertung zu Effektunterschieden zwischen Personen mit familiärem Darmkrebsrisiko und Personen aus der Gesamtbevölkerung von mindestens 50 Jahren
IN6	Studiengröße für quasirandomisierte kontrollierte Studien und prospektive vergleichende Kohortenstudien: mindestens 1000 Personen eingeschlossen; RCT ohne Einschränkung hinsichtlich der Studiengröße
IN7	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
IN8	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [58] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [59] 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; FOBT: fäkaler Okkultbluttest; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

## A2.3 Kriterien für den Einschluss von Studien zum (natürlichen) Verlauf des KRK bei Personen mit familiärem Risiko (Teilziel 2b)

### A2.3.1 Population

In die Bewertung aufgenommen werden Studien zum Vergleich von Personen aus der Gesamtbevölkerung von mindestens 50 Jahren mit Personen mit familiärem Darmkrebsrisiko unter 50 Jahren. Falls für diesen Vergleich die Datenlage nicht ausreichend ist, werden

alternativ Studien betrachtet, die Personen aus der Gesamtbevölkerung von mindestens 50 Jahren mit Personen mit familiärem Darmkrebsrisiko von mindestens 50 Jahren vergleichen.

### **A2.3.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Eine Prüf- und eine Vergleichsintervention werden nicht festgelegt. Es werden sowohl der natürliche Verlauf des KRK als auch der Verlauf des KRK unter Behandlung betrachtet: Der natürliche Verlauf einer Krankheit beschreibt die Entwicklung dieser Krankheit ohne gezielte Behandlung, sodass in Studien zum natürlichen Verlauf idealerweise keine Intervention zur Anwendung kommt. In Studien zum Verlauf des KRK unter Behandlung wird jegliche Intervention berücksichtigt, sofern diese in den verglichenen Gruppen in gleichartiger Weise erfolgte.

### **A2.3.3 Zielgrößen**

Für die Bewertung der Übertragbarkeit sind Merkmale relevant, die den (natürlichen) Verlauf der Darmkrebsentstehung beschreiben und mutmaßlich bedeutsam sind für den Nutzen eines Darmkrebscreenings in der Gesamtbevölkerung. Betrachtet werden Angaben unter anderem zu den folgenden Zielgrößen (Aufzählung nicht abschließend) [9]:

- Typ der Vorläuferläsion bzw. Präkanzerose
- Detektionsrate, Dysplasiegrad, Entartungsrisiko und Progressionsgeschwindigkeit von Präkanzerosen
- histopathologische und makroskopische Merkmale und Lokalisation von Präkanzerosen und Karzinomen
- mit Präkanzerosen und Karzinomen verbundene Symptome (Art der Symptome und Zeitpunkt ihres Auftretens)
- Tumorstadium (nach TNM-Klassifikation)
- Letalität

### **A2.3.4 Studientypen**

Grundlage der Bewertung stellen systematische Übersichten dar, die direkt vergleichende Studien zum (natürlichen) Verlauf eingeschlossen haben (Vergleich von Personen unter 50 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko mit Personen von mindestens 50 Jahren aus der Gesamtbevölkerung). Daneben werden auch solche systematischen Übersichten aufgenommen, die Studien zum (natürlichen) Verlauf miteinander verglichen haben, die jeweils nur eine der beiden Personengruppen eingeschlossen haben.

Falls keine systematischen Übersichten mit Studien zum Vergleich der beiden Personengruppen identifiziert werden können, werden alternativ systematische Übersichten betrachtet, die die beiden beschriebenen Gruppen in der Altersgruppe ab 50 Jahren

vergleichen (d. h. Vergleich von Personen mit familiärem Darmkrebsrisiko von mindestens 50 Jahren mit Personen ohne bzw. ohne ihnen bekanntes spezifisch erhöhtes Darmkrebsrisiko von mindestens 50 Jahren).

Zur Untersuchung des (natürlichen) Verlaufs des KRK eignen sich verschiedene Studiendesigns [61]. Hinsichtlich des Studientyps der in den systematischen Übersichten eingeschlossenen Primärstudien zum (natürlichen) Verlauf bestehen keine Einschränkungen.

### A2.3.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

### A2.3.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

### A2.3.7 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 12: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien zum (natürlichen) Verlauf bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko

Einschlusskriterien	
N1	Personen aus der Gesamtbevölkerung von mindestens 50 Jahren und Personen unter 50 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko (siehe auch Abschnitt A2.3.1)
N2	Prüf- und Vergleichsintervention: keine Behandlung in Studien zum natürlichen Verlauf des KRK; jegliche Behandlung in Studien zum Verlauf des KRK unter Behandlung <sup>a</sup> (siehe auch Abschnitt A2.3.2)
N3	Zielgrößen: Merkmale, die den (natürlichen) Verlauf der Darmkrebsentstehung beschreiben (siehe Abschnitt A2.3.3)
N4	systematische Übersichten mit direkt vergleichenden Studien zum (natürlichen) Verlauf oder mit einem Vergleich von Personen unter 50 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko mit Personen von mindestens 50 Jahren aus der Gesamtbevölkerung
N5	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
N6	Vollpublikation verfügbar <sup>b</sup>
<p>a. Für die Studien zum Verlauf des KRK unter Behandlung gilt, dass die Behandlung in den verglichenen Gruppen in gleichartiger Weise erfolgt sein muss.</p> <p>b. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [58] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [59], TREND- [60] oder STROBE-Statements [62] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p>	

## **A2.4 Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte und zu Nebenwirkungen von Screeningtests bei Personen mit familiärem Risiko (Teilziel 2c)**

### **A2.4.1 Population**

In die Bewertung aufgenommen werden Studien mit asymptomatischen Personen, bei denen bisher kein KRK diagnostiziert wurde. Es müssen dabei Personen aus der Gesamtbevölkerung von mindestens 50 Jahren mit Personen mit familiärem Darmkrebsrisiko unter 50 Jahren verglichen werden. Falls für diesen Vergleich die Datenlage nicht ausreichend ist, werden alternativ Studien betrachtet, die Personen aus der Gesamtbevölkerung von mindestens 50 Jahren mit Personen mit familiärem Darmkrebsrisiko von mindestens 50 Jahren vergleichen.

### **A2.4.2 Index- und Referenztest**

Der Indextest ist ein Test zur Früherkennung von Darmkrebs mittels iFOBT oder Koloskopie. Falls zu diesen beiden Tests keine relevanten Studien identifiziert werden können, jedoch zum gFOBT oder zur Sigmoidoskopie, so können diese Studien ersatzweise berücksichtigt werden. Als Referenzstandard sind im Indextest positive Befunde durch histologische Kontrolle zu verifizieren, während dies bei negativen Befunden durch Nachbeobachtung erfolgen kann.

### **A2.4.3 Zielgrößen**

Betrachtet wird die diagnostische Güte von Tests zur Darmkrebsfrüherkennung bezüglich der Erkennung des KRK und von Vorstufen des KRK bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko und bei Personen von mindestens 50 Jahren aus der Gesamtbevölkerung.

Zusätzlich werden Daten zu direkten Nebenwirkungen der Tests bei den beiden oben genannten Personengruppen berücksichtigt.

### **A2.4.4 Studientypen**

In die Bewertung aufgenommen werden systematische Übersichten, die Primärstudien zur diagnostischen Genauigkeit bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko und Personen von mindestens 50 Jahren aus der Gesamtbevölkerung eingeschlossen haben. Es werden dabei sowohl solche systematischen Übersichten berücksichtigt, die direkt vergleichende Primärstudien eingeschlossen haben (Vergleich von Personen unter 50 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko mit Personen von mindestens 50 Jahren aus der Gesamtbevölkerung), als auch solche systematischen Übersichten, die Studien miteinander verglichen haben, die jeweils nur eine der beiden Personengruppen eingeschlossen haben.

Hinsichtlich des Studientyps der in den systematischen Übersichten eingeschlossenen Primärstudien bestehen keine Einschränkungen.

Falls zusätzlich eine Informationsbeschaffung nach Primärstudien notwendig ist, werden Primärstudien eingeschlossen, aus denen sich personenbezogene Vierfeldertafel-Daten zur Berechnung der diagnostischen Güte bei den beiden erwähnten Personengruppen ableiten lassen.

Falls keine systematischen Übersichten oder Primärstudien zum Vergleich der beiden Personengruppen identifiziert werden können, werden alternativ systematische Übersichten bzw. Primärstudien betrachtet, die die beiden beschriebenen Gruppen in der Altersgruppe ab 50 Jahren vergleichen (d. h. Vergleich von Personen mit familiärem Darmkrebsrisiko von mindestens 50 Jahren mit Personen ohne bzw. ohne ihnen bekanntes spezifisch erhöhtes Darmkrebsrisiko von mindestens 50 Jahren).

#### **A2.4.5 Studiendauer**

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

#### **A2.4.6 Publikationssprache**

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

#### **A2.4.7 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 13: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko

Einschlusskriterien	
D1	Asymptomatische Personen aus der Gesamtbevölkerung von mindestens 50 Jahren und Personen unter 50 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko, bei denen bisher kein KRK diagnostiziert wurde (siehe auch Abschnitt A2.4.1)
D2	Indextest: Test zur Früherkennung von Darmkrebs (FOBT, Koloskopie oder Sigmoidoskopie) (siehe auch Abschnitt A2.4.2)
D3	Referenztest: klinische Nachbeobachtung mit histologischer Kontrolle entnommener Proben (siehe auch Abschnitt A2.4.2)
D4	personenbezogene Vierfeldertafel-Daten zur diagnostischen Güte bezüglich der Erkennung des KRK und von Vorstufen des KRK sowie Nebenwirkungen der Tests (siehe auch Abschnitt A2.4.3)
D5	systematische Übersichten mit direkt vergleichenden Studien zur diagnostischen Genauigkeit oder mit einem Vergleich von Personen unter 50 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko mit Personen von mindestens 50 Jahren aus der Gesamtbevölkerung sowie ggf. Primärstudien, aus denen sich Gütemaße zur diagnostischen Genauigkeit bei beiden Personengruppen ableiten lassen
D6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
D7	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [58] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des STARD-Statements [63] 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>FOBT: fäkaler Okkultbluttest; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; STARD: Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies</p>	

## A2.5 Kriterien für den Einschluss von Studien zur Darmkrebsbehandlung bei Personen mit familiärem Risiko (Teilziel 2d)

### A2.5.1 Population

In die Bewertung aufgenommen werden Studien mit Patientinnen und Patienten, bei denen ein KRK diagnostiziert wurde. Es müssen dabei Personen aus der Gesamtbevölkerung von mindestens 50 Jahren mit Personen mit familiärem Darmkrebsrisiko unter 50 Jahren verglichen werden. Falls für diesen Vergleich die Datenlage nicht ausreichend ist, werden alternativ Studien betrachtet, die Personen aus der Gesamtbevölkerung von mindestens 50 Jahren mit Personen mit familiärem Darmkrebsrisiko von mindestens 50 Jahren vergleichen.

### A2.5.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Prüfintervention ist die aktuelle leitliniengerechte kurative Therapie des KRK, wozu die endoskopische oder operative Tumorresektion, die Radiotherapie sowie die adjuvante und neoadjuvante Chemotherapie und Radiochemotherapie gehören [7,9].

Vergleichsintervention ist keine Behandlung sowie jegliche andere Therapie des KRK.

### **A2.5.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Gesamtüberleben
- krankheitsspezifisches (tumorspezifisches) Überleben
- Morbidität (z. B. Symptomatik)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie psychosoziale Aspekte
- Nebenwirkungen

### **A2.5.4 Studientypen**

In die Bewertung aufgenommen werden systematische Übersichten, die RCTs zur KRK-Behandlung (wie in den Abschnitten A2.5.1, A2.5.2 und A2.5.3 spezifiziert) bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko und Personen von mindestens 50 Jahren aus der Gesamtbevölkerung eingeschlossen haben. Es werden dabei sowohl solche systematischen Übersichten berücksichtigt, die direkt vergleichende Primärstudien eingeschlossen haben (Vergleich von Personen unter 50 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko mit Personen von mindestens 50 Jahren aus der Gesamtbevölkerung), als auch solche systematischen Übersichten, die Studien miteinander verglichen haben, die jeweils nur eine der beiden Personengruppen eingeschlossen haben.

Falls zusätzlich eine Informationsbeschaffung von Primärstudien notwendig ist, werden RCTs zur KRK-Behandlung eingeschlossen. RCTs sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse, um den Nutzen einer medizinischen Intervention zwischen 2 oder mehr Subgruppen vergleichen zu können.

Für alle in Abschnitt A2.5.2 genannten Interventionen und alle in A2.5.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

Falls keine systematischen Übersichten oder Primärstudien zum Vergleich der beiden Personengruppen identifiziert werden können, werden alternativ systematische Übersichten bzw. Primärstudien betrachtet, die die beiden beschriebenen Gruppen in der Altersgruppe ab 50 Jahren vergleichen (d. h. Vergleich von Personen mit familiärem Darmkrebsrisiko von mindestens 50 Jahren mit Personen ohne bzw. ohne ihnen bekanntes spezifisch erhöhtes Darmkrebsrisiko von mindestens 50 Jahren).

### **A2.5.5 Studiendauer**

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

### A2.5.6 Publikationszeitpunkt

Es gilt die Einschränkung, dass nur RCTs und systematische Übersichten berücksichtigt werden, die ab dem Jahr 2010 veröffentlicht wurden. Diese zeitliche Einschränkung begründet sich darüber, dass nur Evidenz zu solchen Therapiekomponenten berücksichtigt werden soll, die hinreichend den aktuellen Therapiestandard abbilden.

### A2.5.7 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

### A2.5.8 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 14: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien zur Darmkrebsbehandlung bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko

Einschlusskriterien	
B1	Personen aus der Gesamtbevölkerung von mindestens 50 Jahren und Personen unter 50 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko, bei denen jeweils ein KRK diagnostiziert wurde (siehe auch Abschnitt A2.5.1)
B2	Prüfintervention: aktuelle leitliniengerechte kurative Therapie des KRK (endoskopische oder operative Tumoresektion, Radiotherapie, adjuvante und neoadjuvante Chemotherapie, Radiochemotherapie; siehe auch Abschnitt A2.5.2)
B3	Vergleichsintervention: keine Behandlung sowie jegliche andere Therapie des KRK (siehe auch Abschnitt A2.5.2)
B4	patientenrelevante Endpunkte bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko und bei Personen von mindestens 50 Jahren aus der Gesamtbevölkerung (siehe Abschnitt A2.5.3)
B5	systematische Übersichten mit direkt vergleichenden RCTs oder mit einem Vergleich von Personen unter 50 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko mit Personen von mindestens 50 Jahren aus der Gesamtbevölkerung sowie ggf. RCTs zur KRK-Behandlung mit Personen unter 50 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko und Personen von mindestens 50 Jahren aus der Gesamtbevölkerung
B6	Publikation ab dem Jahr 2010
B7	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
B8	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [58] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [59,60] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

### A2.5.9 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf

Sofern sich im Projektverlauf Änderungen im Zulassungsstatus der medikamentösen Therapie des KRK ergeben, werden die Kriterien für den Studieneinschluss gegebenenfalls an die neuen

Zulassungsbedingungen angepasst. Die jeweils vorgenommenen Änderungen werden im Vorbericht beziehungsweise im Abschlussbericht explizit vermerkt.

## **A2.6 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen**

Für die Einschlusskriterien zur Population, zur Prüfintervention (bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und zur 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 oben genannten Einschlusskriterien bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

## **A2.7 Informationsbeschaffung**

### **A2.7.1 Projektvorbereitende Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten**

Parallel zur Erstellung des Berichtsplans 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 05.12.2023 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A8.1. 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 A2.7.2).

### **A2.7.2 Informationsbeschaffung von Studien**

Für die Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten durchgeführt. Es wird hierbei ein abgestuftes Vorgehen mit insgesamt 3 (A, B, C) möglichen aufeinanderfolgenden Schritten der Informationsbeschaffung gewählt, wobei nur der erste Schritt (A) obligatorisch ist. Für die 2 weiteren möglichen Schritte (B, C) gilt, dass diese jeweils nur dann durchgeführt werden, wenn der jeweils vorausgehende Schritt keine ausreichenden Erkenntnisse zum Nutzen und Schaden einer Darmkrebsfrüherkennung bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko bzw. zur Übertragbarkeit der Erkenntnisse lieferte:

- Schritt A: Recherche nach vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko und bei Personen aus der Gesamtbevölkerung (Teilziel 1 und 2; Abschnitte A2.1 und A2.2): Bezüglich dieser Recherche wird auf das Ergebnis der Informationsbeschaffung aus der vorangegangenen Nutzenbewertung S17-01 aufgebaut, sodass eine Suche nach vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette nur für den Zeitraum erfolgt, der nicht durch die Informationsbeschaffung in S17-01 abgedeckt wurde.
- Schritt B: Sind die auf Basis der Recherche A gewonnenen Erkenntnisse nicht aussagekräftig (d. h. ist keine Aussage zum Nutzen und Schaden einer Darmkrebsfrüherkennung bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko möglich) oder wurde in diesem Schritt keine Evidenz identifiziert, so erfolgt eine Recherche nach systematischen Übersichten (1) zum (natürlichen) Verlauf (Abschnitt A2.3), (2) zur diagnostischen Güte und zu Nebenwirkungen von Screeningtests (Abschnitt A2.4) und (3) zur Darmkrebsbehandlung (Abschnitt A2.5) bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko (Teilziel 2). Sofern auf Basis dieser Informationsbeschaffung eine Bewertung der Übertragbarkeit möglich sein sollte, können weitere Schritte der Informationsbeschaffung entfallen. Dies gilt auch für den Fall, dass in einem der untersuchten Übertragbarkeitsaspekte die Erkenntnisse hinreichend gegen eine Übertragbarkeit sprechen. Zusätzlich werden die in S11-01 und in S17-01 im Volltext über das Einschlusskriterium E1 (Population) ausgeschlossenen Referenzen gesichtet.
- Schritt C: Sind die auf Basis der in Schritt B gewonnenen Erkenntnisse nicht ausreichend für die Bewertung der Übertragbarkeit oder wurde in diesem Schritt keine Evidenz identifiziert, so erfolgt eine Recherche nach Primärstudien (Teilziel 2; Abschnitte A2.4 und A2.5). Eine Suche nach Primärstudien wird dabei nur für jene Übertragbarkeitsaspekte durchgeführt, für die im vorausgegangenen Schritt B keine (hinreichend aussagekräftige) Evidenz (hinsichtlich der Studien zur Darmkrebsbehandlung keine hinreichend aussagekräftige Evidenz zu den relevanten Therapiekomponenten) identifiziert wurde. Eine Suche nach Primärstudien beim Übertragbarkeitsaspekt (natürlicher) Verlauf des KRK erfolgt nicht. Werden im Rahmen von Schritt B für die in Schritt C betrachteten Aspekte relevante systematische Übersichten identifiziert (und ist jedoch keine abschließende Bewertung des jeweiligen Übertragbarkeitsaspekts auf Basis dieser systematischen Übersichten möglich), so erfolgt eine Sichtung der jeweiligen Referenzlisten auf relevante Primärstudien.

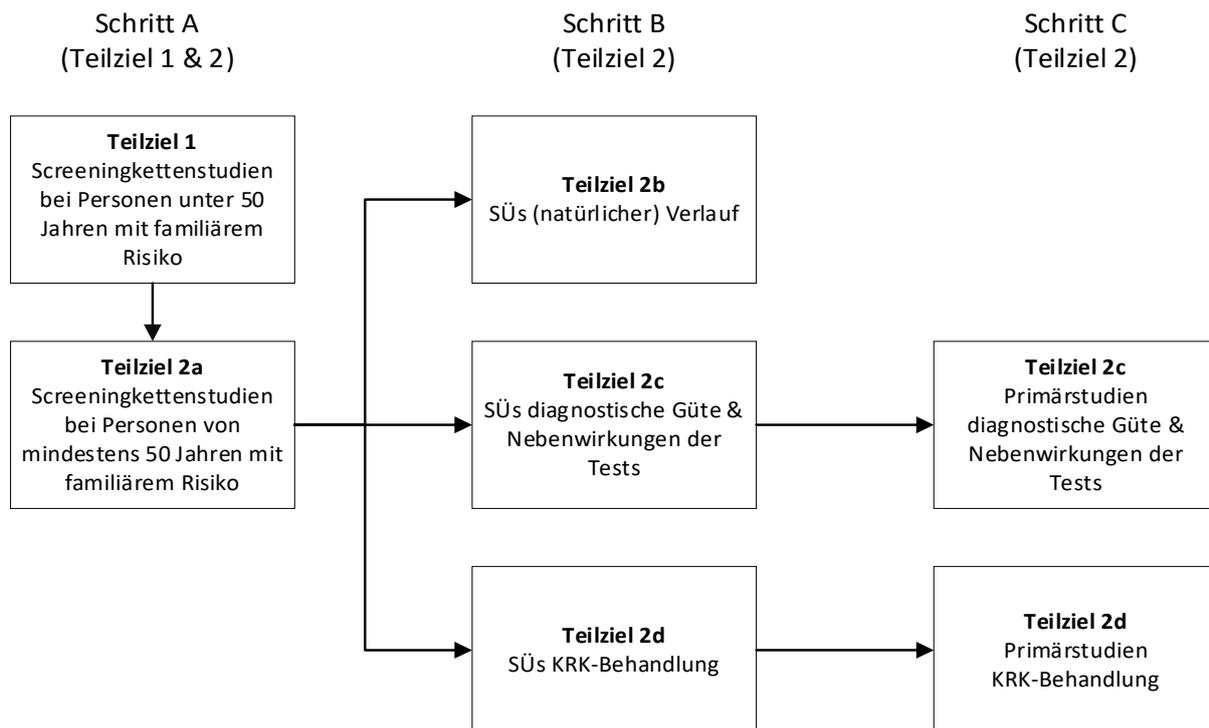


Abbildung 1: Überblick über den Ablauf der Informationsbeschaffung

**Schritt A: Umfassende Informationsbeschaffung****Übersicht über die Informationsquellen**

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden berücksichtigt:

*Primäre Informationsquellen*

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

Aufgrund der separaten Suchen in ClinicalTrials.gov werden aus dem Suchergebnis des International Clinical Trials Registry Platform Search Portal Einträge dieses Registers entfernt.

### *Weitere Informationsquellen und Suchtechniken*

- Anwendung weiterer Suchtechniken
  - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörung zum Vorbericht
- Autorenanfragen

## **Schritt B: Fokussierte Informationsbeschaffung**

### ***Übersicht über die Informationsquellen***

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden berücksichtigt:

#### *Primäre Informationsquellen*

- bibliografische Datenbanken
  - MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews)
  - International HTA Database für SR / HTA

### *Weitere Informationsquellen und Suchtechniken*

- Anwendung weiterer Suchtechniken
  - Sichten von Referenzlisten identifizierter Overviews of Reviews
  - Suche auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)
- Anhörung zum Vorbericht
- Autorenanfragen

## **Schritt C: Fokussierte Informationsbeschaffung**

### ***Übersicht über die Informationsquellen***

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden berücksichtigt:

#### *Primäre Informationsquellen*

- bibliografische Datenbanken
  - MEDLINE
  - Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Studienregister (ausschließlich für KRK-Behandlung, es erfolgt eine Einschränkung auf Studienergebnisse)

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

#### *Weitere Informationsquellen und Suchtechniken*

- Anwendung weiterer Suchtechniken
  - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörung zum Vorbericht
- Autorenanfragen

### **A2.7.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene**

#### **Projektvorbereitende Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten**

Die Suchen wurden auf das Publikationsdatum ab 2018 eingeschränkt. Die MEDLINE-Suchstrategie enthält Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen sowie auf Humanstudien.

#### **Informationsbeschaffung von Studien**

Die Suchen in Schritt A basieren auf der Nutzenbewertung S17-01 [12] und werden datenbankspezifisch auf die Zeit ab Dezember 2017 eingeschränkt. Hinsichtlich der Studien zur Darmkrebsbehandlung bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko in Recherche B und C gilt die Einschränkung, dass nur Studien berücksichtigt werden, die ab dem Jahr 2010 veröffentlicht wurden (siehe Abschnitt A2.5.6).

Mit den Suchstrategien werden folgende Publikationstypen ausgeschlossen: Kommentare (MEDLINE) und Editorials (MEDLINE, Embase), da diese i. d. R. keine Studien enthalten [64], sowie 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.

### **A2.7.4 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung**

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

Duplikate werden mithilfe des Literaturverwaltungsprogramms 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 10 bis Tabelle 14) 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

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.

## **A2.8 Informationsbewertung und -synthese**

### **A2.8.1 Systematische Übersichten für die Bewertung der Übertragbarkeit**

#### **Einschluss systematischer Übersichten**

Systematische Übersichten zum (natürlichen) Verlauf (Abschnitt A2.3), zur diagnostischen Güte und zu Nebenwirkungen von Screeningtests (Abschnitt A2.4) und zur Darmkrebsbehandlung (Abschnitt A2.5) werden für die Bewertung herangezogen, sofern sie für die Fragestellung des jeweiligen Übertragbarkeitsaspekts relevant und sofern sie von ausreichend hoher Qualität sind.

Die Qualität systematischer Übersichten wird anhand eines geeigneten Instruments zur Qualitätsbewertung von systematischen Übersichten bewertet (z. B. anhand des A-Measurement-Tool-to-Assess-Systematic-Reviews-2[AMSTAR 2]-Instrumentes [65]). Sollten sich dabei Diskrepanzen ergeben, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst. Die Ergebnisse der Qualitätsbewertung werden im Bericht dargestellt. Für den Einschluss einer systematischen Übersicht in die Bewertung darf sie allenfalls geringe methodische Mängel aufweisen.

#### **Übernahme von Bewertungen aus eingeschlossenen systematischen Übersichten**

Wo möglich und sinnvoll, werden die studien- und endpunktspezifischen Bewertungen der Autorinnen und Autoren der jeweiligen systematischen Übersicht übernommen.

Die in systematischen Übersichten dokumentierten Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse randomisierter Studien sowie ggf. Einstufungen der Ergebnis- oder Aussagesicherheit werden übernommen, wenn diese anhand eines geeigneten Systems zustande gekommen sind und die Bewertung transparent beschrieben wurde. Eine eigene

Bewertung des Verzerrungspotenzials der in der jeweiligen systematischen Übersicht eingeschlossenen Primärstudien erfolgt in dem Fall nicht.

Eine Übernahme der in systematischen Übersichten dargestellten Ergebnisse zu relevanten Zielgrößen kann erfolgen bei geeigneter Darstellung der Daten (insbesondere ausreichend präzise Darstellung) und sofern keine inkonsistenten Ergebnisse zwischen mehreren zu einem Übertragbarkeitsaspekt eingeschlossenen systematischen Übersichten vorliegen. Die Ergebnisübernahme kann sich dabei sowohl auf die in den systematischen Übersichten berichteten Einzelstudienresultate als auch auf die Ergebnisse ggf. erfolgter zusammenfassender Analysen beziehen.

Eine eigene Bewertung des Verzerrungspotenzials und eine Datenextraktion anhand der Primärstudien erfolgen, falls eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist:

- Es kann zum jeweiligen Übertragbarkeitsaspekt keine systematische Übersicht oder keine von ausreichend hoher Qualität identifiziert werden.
- Die Bewertung von Primärstudien erfolgte innerhalb der systematischen Übersichten nicht anhand eines geeigneten Systems.
- Die Bewertung von Primärstudien wurde innerhalb der systematischen Übersichten nicht transparent beschrieben.
- Es liegen inkonsistente Ergebnisse zwischen den eingeschlossenen systematischen Übersichten zum gleichen Übertragbarkeitsaspekt vor.

Die Datenextraktion erfolgt in standardisierte Tabellen.

Liefert eine systematische Übersicht nur zu einzelnen Zielgrößen Ergebnisse, so werden für weitere Zielgrößen Daten aus ggf. vorliegenden relevanten Primärstudien extrahiert.

Die Schlussfolgerungen, die innerhalb der eingeschlossenen systematischen Übersichten zum Bewertungsgegenstand jeweils gezogen werden, werden nicht übernommen.

### **A2.8.2 Darstellung der Einzelstudien**

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

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt

und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in den Abschnitten A2.8.4 bis A2.8.6 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Bewertung 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 Bewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

### **A2.8.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

#### **A2.8.3.1 Studien in Teilziel 1**

##### **Ergebnisse aus randomisiert kontrollierten Interventionsstudien**

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette (Abschnitte A2.1 und A2.2) wird endpunktspezifisch für jede in die Bewertung 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 (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Verblindung der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Personen (bei randomisierten Studien)
- 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.

### **Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien wird aufgrund der fehlenden Randomisierung zusammenfassend grundsätzlich als hoch bewertet.

#### **A2.8.3.2 Studien in Teilziel 2**

Da bei der Bewertung der Übertragbarkeit keine Einstufung der Aussagesicherheit vorgenommen wird (siehe Abschnitt A2.8.8), wird für die Ergebnisse aus Studien zu Teilziel 2 keine spezifische Bewertung und Dokumentation des Verzerrungspotenzials durchgeführt. Studienlimitationen und einzelne für den jeweiligen Studientyp relevante Aspekte des Verzerrungspotenzials werden jedoch bei der Interpretation der Ergebnisse bezüglich der Übertragbarkeit berücksichtigt.

#### **A2.8.4 Metaanalysen**

Wo auf Basis der extrahierten Daten aus systematischen Übersichten oder Primärstudien möglich und sinnvoll, erfolgt eine metaanalytische Zusammenfassung der Studienergebnisse. 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 [66] untersucht. Es wird außerdem untersucht, welche Faktoren eine vorhandene Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.8.5) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.8.6). 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 [67]. 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 Punktschätzungen und dazugehörigen univariaten 95 %-KIs [68] aus den Studien zur diagnostischen Güte werden in 2 Forest Plots für die Sensitivität und die Spezifität gemeinsam mit den Einträgen der Vierfeldertafeln der Einzelstudien dargestellt. Außerdem werden, sofern die dafür nötigen Anforderungen erfüllt sind, für die Maße der diagnostischen Güte uni- oder bivariate Metaanalysen durchgeführt [69]. Die Schätzung der Sensitivität und der Spezifität erfolgt über ein generalisiertes lineares gemischtes Modell [70,71].

Die bivariaten Metaanalysen werden in Anlehnung an den Programm-Code der „Cochrane Diagnostic Test Accuracy Working Group“ [72] mithilfe der Statistik-Software R erstellt [73]. Im Fall von weniger als 5 Studien erfolgt die Berechnung der KIs von Sensitivität und Spezifität mithilfe der Normalverteilungsannahme entsprechend dem Cochrane-Programm. Bei 5 Studien oder mehr wird statt der Normalverteilung die t-Verteilung zur Berechnung der KIs verwendet. Der Algorithmus zum Schätzen der Parameter im bivariaten Modell kann zu unpräzisen Schätzungen führen, das heißt zu Schätzungen mit großen Standardfehlern. Auch kann der Algorithmus ggf. keine Schätzungen liefern, wenn das Maximum-Likelihood-Verfahren nicht konvergiert. In beiden Fällen fehlen brauchbare Schätzungen. Die Gründe hierfür können beispielsweise sein, dass zu wenige Studien vorliegen oder dass einzelne Studien extreme Werte aufweisen. Sind die resultierenden Schätzungen unpräzise, werden die Ergebnisse der bivariaten Metaanalysen in der Regel nicht dargestellt. In diesem Fall wird

auf univariate Metaanalysen für Sensitivität und Spezifität auf Basis von generalisierten gemischten Modellen zurückgegriffen. Von der Berechnung einer gepoolten Schätzung wird abgesehen, falls sich die 95 %-KIs der eingehenden Studien nur gering oder gar nicht überlappen und gleichzeitig sich die Schätzungen der Studien zu stark unterscheiden.

#### **A2.8.5 Sensitivitätsanalysen**

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die beispielsweise durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt 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 A2.8.7).

#### **A2.8.6 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen 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 und
- Alter.

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 A2.8.7).

### A2.8.7 Aussagen zur Beleglage im Rahmen von Teilziel 1

Innerhalb von Teilziel 1 wird für jeden Endpunkt 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 15 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 15: 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 <sup>a</sup>		
			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 [57]).						

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.

### A2.8.8 Aussagen zur Übertragbarkeit von Erkenntnissen zur Darmkrebsfrüherkennung im Rahmen von Teilziel 2

Innerhalb von Teilziel 2 wird zunächst für jeden der in den Abschnitten A2.2 bis A2.5 beschriebenen Übertragbarkeitsaspekte eingeschätzt, inwiefern Personen unter 50 Jahren

mit familiärem Risiko mit Personen aus der Gesamtbevölkerung von mindestens 50 Jahren hinsichtlich des betrachteten Aspekts vergleichbar sind. Dieser Schritt mündet pro Übertragbarkeitsaspekt in die Bewertung, ob die identifizierte Evidenz (tendenziell) für oder gegen eine Übertragbarkeit hinsichtlich des jeweiligen Aspekts spricht (oder dies aufgrund fehlender oder uneindeutiger Ergebnisse offenbleiben muss).

Anschließend erfolgt eine Gesamtbetrachtung der berücksichtigten Evidenz zu den untersuchten Übertragbarkeitsaspekten, die in eine Aussage darüber mündet, ob die identifizierte Evidenz insgesamt für oder gegen eine Übertragbarkeit von Erkenntnissen zur Darmkrebsfrüherkennung in der Gesamtbevölkerung auf die Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko spricht (oder ob dies aufgrund fehlender oder uneindeutiger Ergebnisse offenbleiben muss).

### **A3 Details der Ergebnisse**

#### **A3.1 Informationsbeschaffung**

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

Mit der projektvorbereitenden Informationsbeschaffung wurden 3 SÜs identifiziert (siehe Abschnitt A6.1).

##### **A3.1.2 Primäre Informationsquellen**

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

###### **A3.1.2.1.1 Schritt A: Umfassende Informationsbeschaffung für Teilziel 1 und Teilziel 2a**

Es erfolgte eine ergänzende Suche nach Primärstudien in bibliografischen Datenbanken für den Zeitraum (ab November 2017), der nicht durch den Rapid Report S17-01 abgedeckt war.

Abbildung 2 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss für Teilziel 1 und Teilziel 2a. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A8.1. Die letzte Suche fand am 28.03.2024 statt.

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

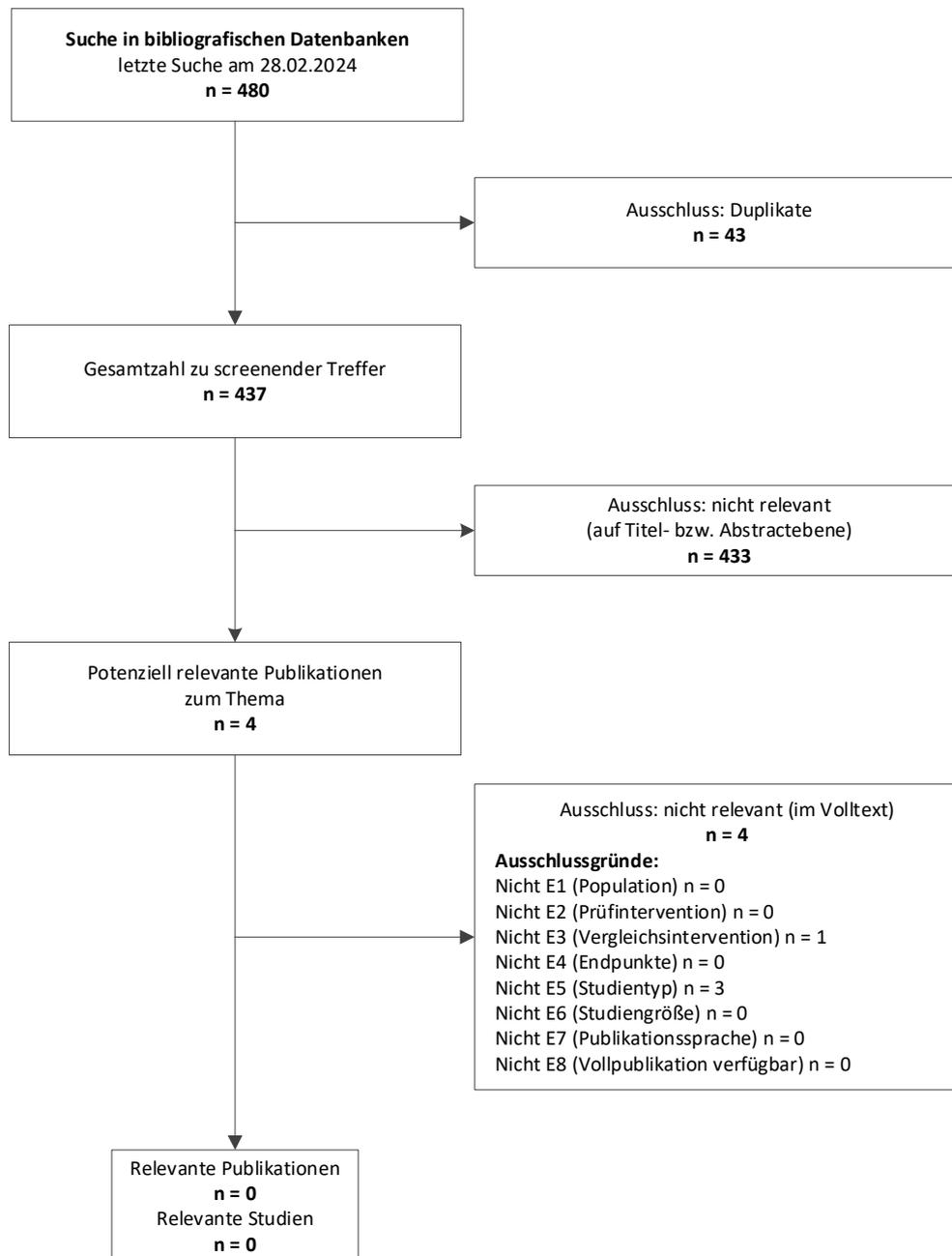


Abbildung 2: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion zu Schritt A: Recherche nach vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko und bei Personen aus der Gesamtbevölkerung (Teilziele 1 und 2a)

### A3.1.2.1.2 Schritt B und Schritt C: Fokussierte Informationsbeschaffung für Teilziel 2b bis Teilziel 2d

Abbildung 3, Abbildung 4 und Abbildung 5 zeigen das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion für Teilziel

2b, Teilziel 2c und Teilziel 2d. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A8.1.

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

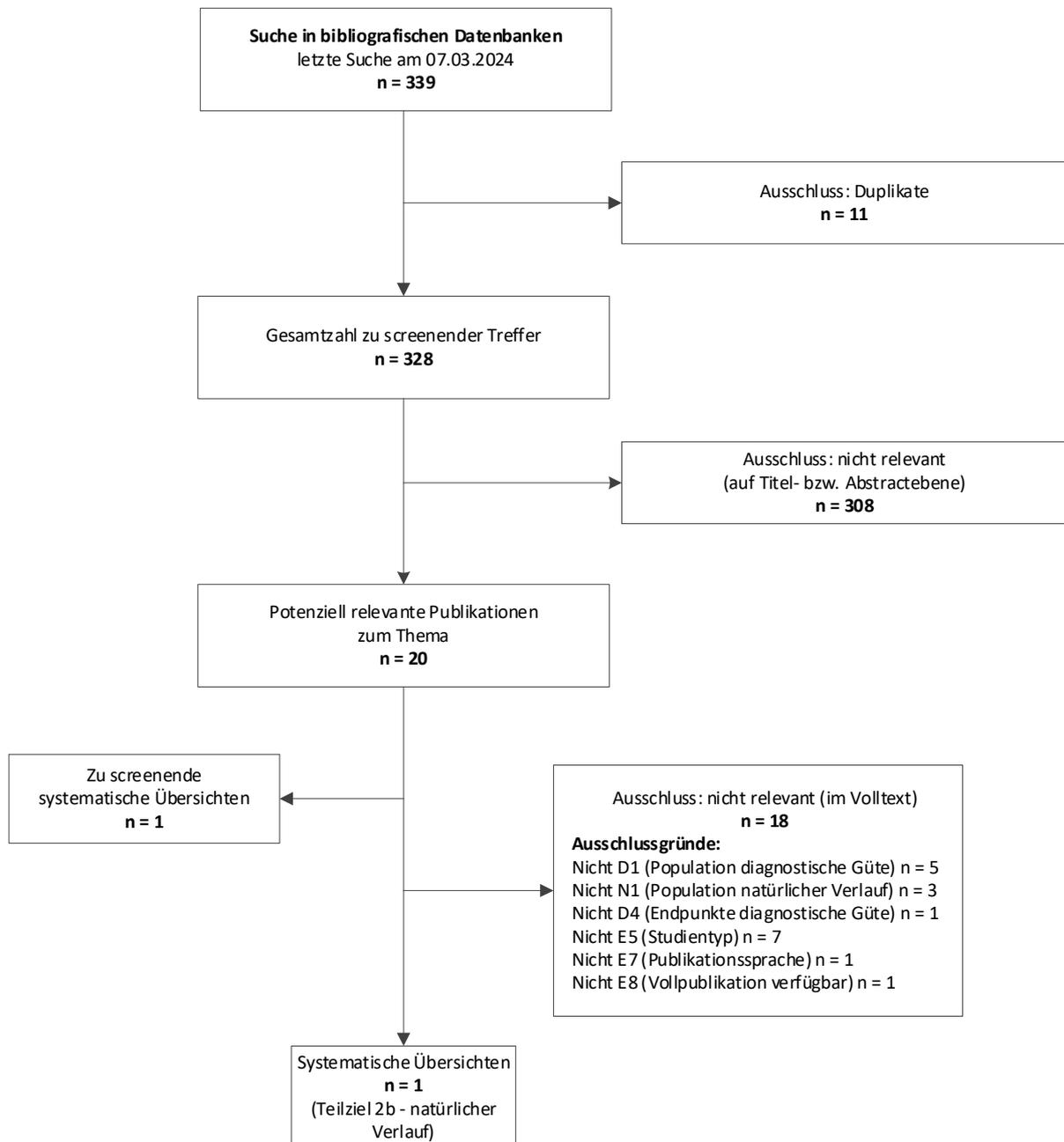


Abbildung 3: Ergebnis der fokussierten Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion zu Schritt B: Recherche nach systematischen Übersichten zum natürlichen Verlauf, zur diagnostischen Güte und zu Nebenwirkungen von Screeningtests und zur Darmkrebsbehandlung (Teilziele 2b bis 2d)

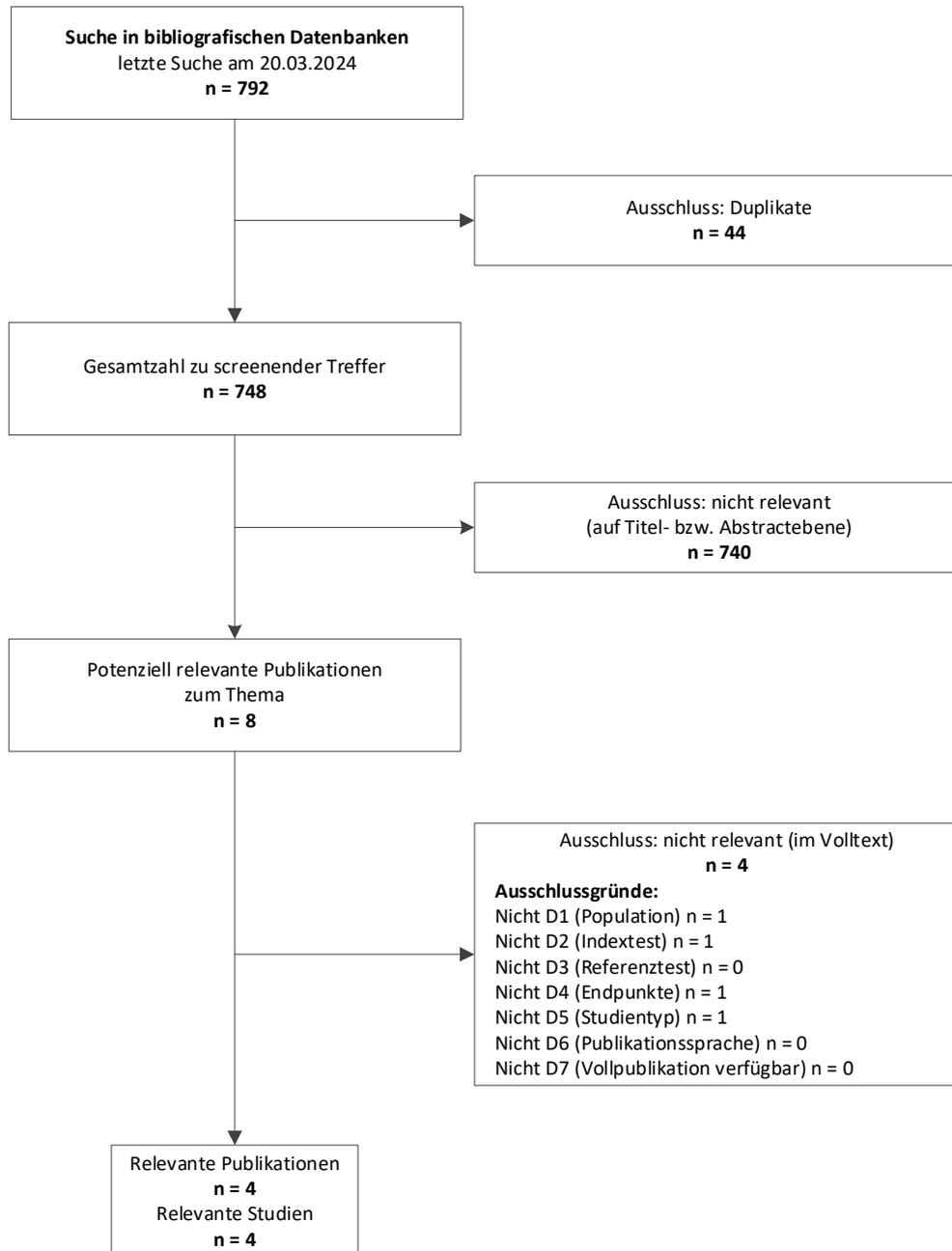


Abbildung 4: Ergebnis der fokussierten Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion zu Schritt C: Recherche nach Primärstudien zur diagnostischen Güte und zu Nebenwirkungen von Screeningtests (Teilziel 2c)

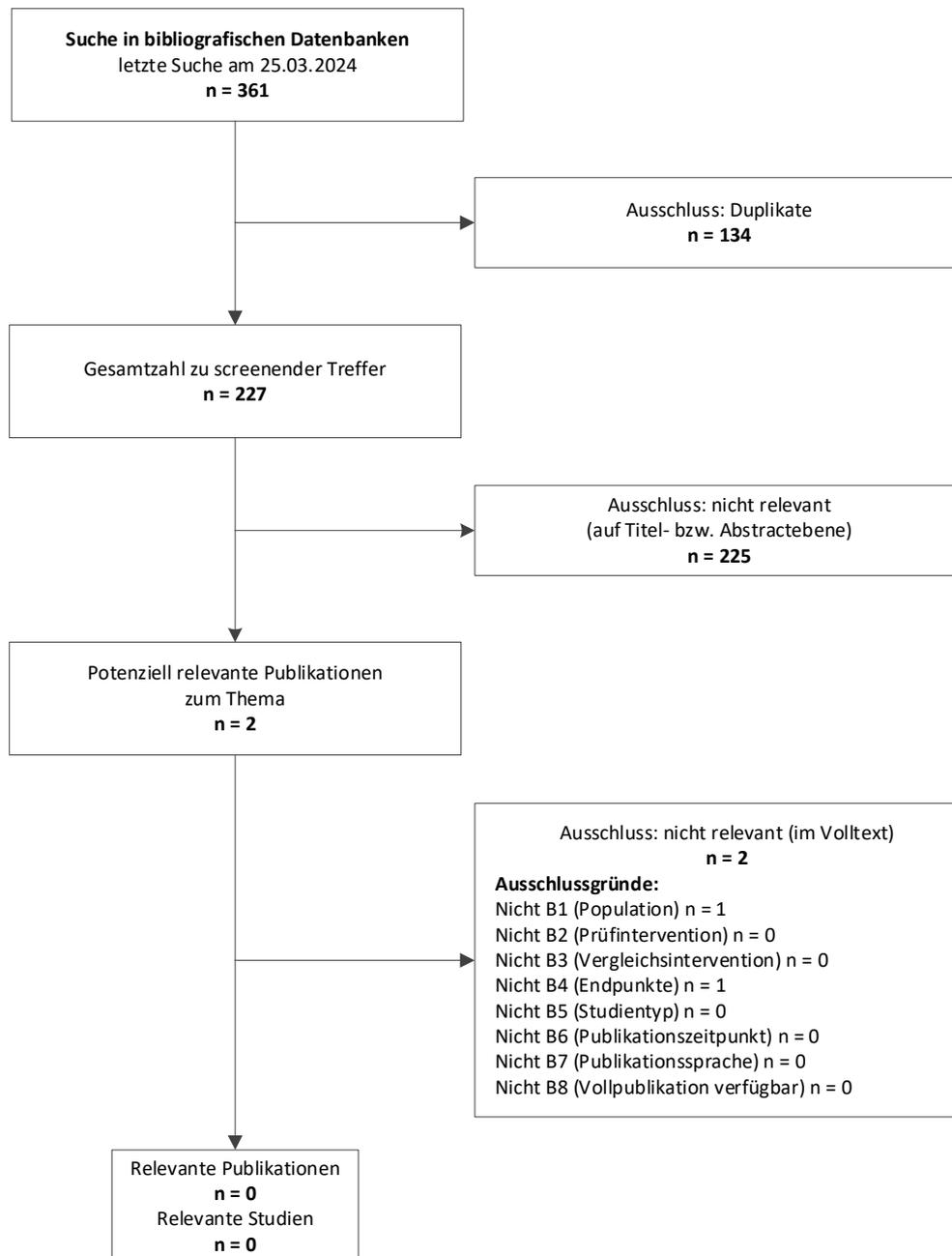


Abbildung 5: Ergebnis der fokussierten Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion zu Schritt C: Recherche nach Primärstudien zur Darmkrebsbehandlung (Teilziel 2d)

### A3.1.2.2 Studienregister

#### A3.1.2.2.1 Schritt A: Umfassende Informationsbeschaffung für Teilziel 1 und Teilziel 2a

In den Studienregistern wurde 1 Studie ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt A3.1.5).

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A8.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 29.02.2024 statt.

#### **A3.1.2.2.2 Schritt C: Fokussierte Informationsbeschaffung für Teilziel 2c und Teilziel 2d**

Durch die Suche in Studienregistern wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert.

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A8.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 28.03.2024 statt.

#### **A3.1.3 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken**

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

##### **A3.1.3.1 Anwendung weiterer Suchtechniken**

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden 4 SÜs identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A6.1. Die Referenzlisten dieser SÜs wurden gesichtet.

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

##### **A3.1.3.1.1 Anhörung**

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

##### **A3.1.3.2 Autorenanfragen**

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorenanfragen versendet (Tabelle 16).

Tabelle 16: Übersicht über Autorenanfragen

<b>Studie</b>	<b>Inhalt der Anfrage</b>	<b>Antwort eingegangen ja / nein</b>	<b>Inhalt der Antwort</b>
PLCO-Studie	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Anfrage von Daten zum Effekt des Screenings differenziert nach Familienanamnese</li><li>▪ Frage nach Effektmaß, auf das sich die berichteten p-Werte für die Interaktion zur KRK-Inzidenz und KRK-Mortalität beziehen</li></ul>	nein	–

### A3.1.3.3 Nutzenbewertungen S11-01 und S17-01

Die in S11-01 und in S17-01 im Volltext über das Einschlusskriterium E1 (Population) ausgeschlossenen Referenzen wurden gesichtet. Keine dieser Referenzen war für die vorliegende Bewertung relevant.

Aus S17-01 war zudem die PLCO-Studie bekannt, die Teilziel 2a zugeordnet wurde.

Tabelle 17: Über Nutzenbewertung S17-01 identifizierte Studien

Studie	Verfügbare Dokumente ([Zitat])	Teilziel
PLCO	Vollpublikation [13]	2a

### A3.1.4 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte wurden insgesamt 6 relevante Primärstudien und 1 SÜ identifiziert (siehe auch Tabelle 18). 1 der Primärstudien (Hilsden 2015) erfüllte nicht die Einschlusskriterien der vorliegenden Bewertung, wurde jedoch für Teilziel 2c zur Bewertung der Nebenwirkungen von Screeningtests ergänzend herangezogen.

Tabelle 18: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente			
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)	Sonstige Dokumente
<b>Teilziel 1: Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko</b>				
–	–	–	–	–
<b>Teilziel 2a: Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette bei Personen von mindestens 50 Jahren mit familiärem Risiko</b>				
PLCO <sup>a</sup>	ja [13]	nein	nein	nein
<b>Teilziel 2b: Systematische Übersicht zum (natürlichen) Verlauf des KRK bei Personen mit familiärem Risiko</b>				
Henrikson 2015 <sup>b</sup>	ja [14]	nein	nein	nein
<b>Teilziel 2c: Studien zur diagnostischen Güte und zu Nebenwirkungen von Screeningtests bei Personen mit familiärem Risiko</b>				
Cha 2012 <sup>a</sup>	ja [22]	nein	nein	nein
Cubiella 2014 <sup>a</sup>	ja [28]	nein	nein	nein
Hilsden 2015 <sup>c</sup>	ja [30]	nein	nein	nein
Jung 2020 <sup>a</sup>	ja [26]	nein	nein	nein
Ng 2013 <sup>a</sup>	ja [25]	nein	nein	nein
<b>Teilziel 2d: Studien zur Darmkrebsbehandlung bei Personen mit familiärem Risiko</b>				
–	–	–	–	–
<p>–: keine relevante Studie identifiziert.</p> <p>a. Primärstudie</p> <p>b. systematische Übersicht</p> <p>c. Studie erfüllte nicht die Einschlusskriterien, wurde jedoch für Teilziel 2c zur Bewertung der Nebenwirkungen von Screeningtests ergänzend herangezogen.</p> <p>KRK: kolorektales Karzinom; PLCO: Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer screening</p>				

### A3.1.5 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 19 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt.

Es wurde 1 iranische Studie identifiziert, die im Registereintrag als nicht randomisierte Interventionsstudie beschrieben wurde. Laut Registereintrag sollte bei Personen mit familiärem KRK-Risiko eine Darmkrebsfrüherkennung mittels Koloskopie im Interventionsarm verglichen werden mit keiner Darmkrebsfrüherkennung im Kontrollarm (im Registereintrag lediglich beschrieben als „no colonoscopy“). Als angestrebte Fallzahl wurden 1000 Personen angegeben. Eingeschlossen werden sollten erstgradig Verwandte von Personen mit einem KRK. Eine untere Altersgrenze wurde nicht formuliert (nur eine obere Altersgrenze von 75 Jahren). Als primärer Endpunkt sollte das Auftreten eines KRK, als sekundärer Endpunkt die

KRK-spezifische Mortalität erhoben werden. Die Rekrutierung begann im Jahr 2018. Die Studie wurde als laufend beschrieben; ein Datum für das geplante Studienende wurde nicht angegeben. Da die letzte Aktualisierung des Registereintrags im Jahr 2019 erfolgte, ist unklar, ob die Studie fortgeführt wurde und ob mit Ergebnissen zu rechnen ist.

Tabelle 19: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Dokumentart, Zitat	Studientyp	Geplante Fallzahl	Status
IRCT20120225009124N3	Studienregistereintrag [49]	CCT	1000	laufend <sup>a</sup>
a. Rekrutierungsbeginn: 04/2018; es wurden im Studienregistereintrag keine Angaben zum geplanten Studienende gemacht. CCT: prospektive vergleichende Kohortenstudie				

### A3.2 Teilziel 1: Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko

Für Teilziel 1 wurde keine relevante Studie identifiziert.

### A3.3 Teilziel 2a: Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette bei Personen von mindestens 50 Jahren mit familiärem Risiko

#### A3.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Tabelle 20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie

Studie	Studien- design	Personenzahl N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Rekrutierung	Nachbeobachtung	Relevante Endpunkte <sup>a</sup>
PLCO	RCT	144 768 <sup>b</sup>	Screening mittels Sigmoidoskopie (zu Baseline sowie 3 bzw. 5 Jahre später); 60 cm-Sigmoidoskop	keine (spezifische) Darmkrebs-früherkennung	USA, 11/1993–07/2001	Nachbeobachtung bis 12/2009 oder über 13 Jahre	<b>primär:</b> krankheitsspezifisches (tumorspezifisches) Überleben  <b>sekundär:</b> Auftreten des KRK
<p>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.</p> <p>b. 154 900 Personen wurden eingeschlossen; 144 768 Personen wiesen vollständige Informationen zur Familienanamnese auf.</p> <p>KRK: kolorektales Karzinom; N: Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Personen; PLCO: Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer screening; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>							

Tabelle 21: Ein- / Ausschlusskriterien für Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in den eingeschlossenen Studien

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
PLCO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 55–74 Jahre alt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Koloskopie, Sigmoidoskopie oder Kolonkontrasteinlauf in den letzten 3 Jahren</li> <li>▪ frühere Diagnose einer Krebserkrankung der Prostata, der Lunge, des Dickdarms, des Mastdarms oder der Eierstöcke</li> <li>▪ chirurgische Entfernung von Prostata, Lungenflügel oder Dickdarm</li> <li>▪ Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses in Krebstherapie (ausgenommen Basalzell- und Plattenepithelkarzinom der Haut)</li> <li>▪ Bei Männern: Einnahme von Finasterid in den letzten 6 Monaten; &gt; 1 PSA-Test in den letzten 3 Jahren</li> </ul>
PLCO: Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer screening; PSA: Prostataspezifisches Antigen		

Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Anzahl der Personen ohne familiäres KRK-Risiko	Anzahl der Personen mit familiärem KRK-Risiko <sup>a</sup>
<b>PLCO</b>					
Darmkrebsfrüherkennung mittels Sigmoidoskopie	72 942 <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	65 301	7641
keine (spezifische) Darmkrebsfrüherkennung	71 827 <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	64 507	7320
gesamt (beide Studienarme)	144 769 <sup>b</sup>	k. A. <sup>b,c</sup>	51 / 49 <sup>b</sup>	129 808	14 961
<p>a. Definition familiäres KRK-Risiko: Mind. 1 Verwandter / 1 Verwandte 1. Grades mit KRK</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. Keine Angaben zum mittleren Alter. Altersverteilung in Gesamtgruppe: N = 48 330 in der Altersgruppe 55–59 Jahre, N = 44 562 in der Altersgruppe 60–64 Jahre, N = 32 605 in der Altersgruppe 65–69 Jahre, N = 19 272 in der Altersgruppe 70–74 Jahre.</p> <p>k. A.: keine Angabe; KRK: kolorektales Karzinom; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Personen; PLCO: Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer screening; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>					

### A3.3.2 Patientenrelevante Endpunkte

Die Ergebnisse zu den Endpunkten krankheitsspezifisches Überleben und Auftreten des KRK finden sich in Abschnitt 4.3.3.

#### A3.3.2.1 Metaanalysen

Es wurden keine Metaanalysen berechnet.

#### A3.3.2.2 Sensitivitätsanalysen

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

#### A3.3.2.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Es wurden keine Analysen von Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren durchgeführt.

### A3.4 Teilziel 2b: Studien zum (natürlichen) Verlauf des KRK bei Personen mit familiärem Risiko

#### A3.4.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen SÜ

Tabelle 23: Charakterisierung der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit zu Teilziel 2b

SÜ	Anzahl eingeschlossener Studien <sup>a</sup> (Anzahl berichtsrelevanter Studien)	Datum letzte Literatursuche	AMSTAR 2-Bewertung	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Berichtsrelevante Zielgrößen
Henrikson 2015	9 (7) <sup>b</sup>	02/2013	tendenziell niedrige, jedoch für die Zwecke der vorliegenden Bewertung ausreichende Vertrauenswürdigkeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Personen mit Adenomen oder KRK</li> <li>▪ Angaben zum Erkrankungsalter des Verwandten bzw. der Verwandten mit Adenom oder KRK</li> <li>▪ Alter &gt; 18 Jahre</li> <li>▪ RCTs, nicht randomisierte vergleichende Studien („CCT“), Kohortenstudien, Studien auf Basis bevölkerungsbezogener Register („population-based registry“), Fallserien („case-only“), Fall-Kontroll-Studie („case-control“) oder „case/case“ (study)</li> <li>▪ Daten zu relevanten Zielgrößen (siehe entsprechende Spalte)</li> <li>▪ englischsprachige Publikation</li> <li>▪ &gt; 500 Personen, bei denen eine Koloskopie durchgeführt wurde</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ hereditäre KRK-Syndrome</li> <li>▪ mit anderen Krankheiten verbundenes KRK („Illness-associated CRC“), z. B. Morbus Crohn</li> <li>▪ nicht erfasstes oder unzureichend definiertes familiäres Risiko (Anzahl betroffener Verwandter und Verwandtschaftsgrad)</li> <li>▪ Fallberichte („single-case studies“) und qualitative Studien</li> <li>▪ &lt; 50 Fälle (vermutlich bezogen auf Fallserien, Fall-Kontroll-Studien und „case-case-studies“)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anteil von Personen mit Adenomen</li> <li>▪ Anteil von Personen mit distalen Adenomen</li> <li>▪ Anteil von Personen mit proximalen Adenomen</li> <li>▪ Anteil von Personen mit fortgeschrittenen Adenomen</li> <li>▪ Lokalisation von Adenomen</li> <li>▪ Lokalisation von Karzinomen</li> <li>▪ Tumorstadium bei KRK-Diagnose</li> </ul>
<p>a. Bezogen auf die Teilfragestellung zum natürlichen Verlauf in Henrikson 2015; daneben wurden in Henrikson 2015 Studien zu weiteren Fragestellungen eingeschlossen (Häufigkeit eines familiären Risikos; KRK-/Adenom-Risiko; Koloskopie-Adhärenz).</p> <p>b. Neben den 7 hier berücksichtigten Studien wurden in Henrikson 2014 zudem 2 Studien eingeschlossen, die für die vorliegende Bewertung nicht verwertbar waren: In 1 Studie (Chan 2008) gab es nur Daten zum für die vorliegende Bewertung nicht relevanten Endpunkt Alter bei KRK-Diagnose. Für 1 Studie (Lynch 2003) wurde eine nicht relevante Auswertung präsentiert. (Es wurden nur die Anteile der Personen mit familiärem KRK-Risiko zwischen Personen mit keinen Adenomen versus Personen mit jeglichen Adenomen versus Personen mit fortgeschrittenen Adenomen verglichen.)</p> <p>AMSTAR 2: A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2; KRK: kolorektales Karzinom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SÜ: systematische Übersicht</p>						

Tabelle 24: Charakterisierung der relevanten Studien aus der systematischen Übersichtsarbeit Henrikson 2015 zu Teilziel 2b

Studie	Studientyp	N	Eingeschlossene Personen	Mittleres Alter in Jahren	% weiblich	Zielgrößen, zu denen in Henrikson 2015 Daten berichtet wurden
Bass 2008	Prospektive Kohortenstudie	1001	Personen mit KRK	61,85 <sup>a</sup>	100	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lokalisation von Karzinomen</li> </ul>
Hemminki 2010	Retrospektive Analyse von Patientendaten („retrospective chart review“)	6105	Personen mit KRK	k. A.	k. A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lokalisation von Karzinomen</li> </ul>
Hoffmeister 2010	Querschnittstudie	3349	Personen aus Gesamtbevölkerung, die am KRK-Screening teilnahmen	63,5	50	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anteil von Personen mit Adenomen an allen Personen in jeweiliger Gruppe</li> <li>▪ Anteil von Personen mit fortgeschrittenen Adenomen an allen Personen in jeweiliger Gruppe</li> </ul>
Japanese Research Society 1993	Retrospektive Analyse von Patientendaten („retrospective chart review“)	15 369	Personen mit KRK	k. A.	43,5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lokalisation von Karzinomen</li> <li>▪ Tumorstadium bei KRK-Diagnose</li> </ul>
Kao 2009	Prospektive Kohortenstudie	3339	Personen mit KRK	k. A.	k. A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter bei KRK-Diagnose</li> <li>▪ Lokalisation von Karzinomen</li> </ul>
Wark 2009	Prospektive Kohortenstudie	27 650	Personen, bei denen eine Sigmoidoskopie oder Koloskopie durchgeführt wurde	66,7	0	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anteil von Personen mit Adenomen an allen Personen in jeweiliger Gruppe</li> <li>▪ Anteil von Personen mit distalen Adenomen an allen Personen in jeweiliger Gruppe</li> <li>▪ Anteil von Personen mit proximalen Adenomen an allen Personen in jeweiliger Gruppe</li> <li>▪ Anteil von Personen mit fortgeschrittenen Adenomen an allen Personen in jeweiliger Gruppe</li> <li>▪ Lokalisation von Adenomen</li> </ul>
Zell 2008	Retrospektive Analyse von Patientendaten („retrospective chart review“)	781	Personen mit KRK	64,0 <sup>a</sup>	47	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tumorstadium bei KRK-Diagnose</li> </ul>
a. medianes Alter						
k. A.: keine Angabe; KRK: kolorektales Karzinom						

### A3.4.2 Patientenrelevante Zielgrößen zum natürlichen Verlauf

Tabelle 25: Ergebnisse aus Henrikson 2015 (mehreseitige Tabelle)

Zielgröße	Studie	N	Zusammenfassung Ergebnis aus Studien(n)	Unterschied zw. Personen mit vs. ohne familiäres KRK-Risiko <sup>a</sup>
Anteil von Personen mit Adenomen an allen Personen in jeweiliger Gruppe	Wark 2009	27 650	Anteil von Personen mit Adenomen statistisch signifikant höher bei Personen mit mind. 1 EGV (15,8 %; OR <sup>b</sup> : 1,75; 95 %-KI: [1,60; 1,91]) oder Personen mit mind. 2 EGV (19,1 %) OR <sup>b</sup> : 2,36; 95 %-KI: [1,84; 3,04]) verglichen mit Personen ohne EGV (10,0 %)	■
	Hoffmeister 2010	3349	Anteil von Personen mit Adenomen numerisch höher bei Personen mit mind. 1 EGV (40,2 %), Unterschied jedoch nicht statistisch signifikant (RR <sup>c</sup> : 1,17; 95 %-KI: [0,95; 1,44]) verglichen mit Personen ohne EGV (30,5 %)	■
Anteil von Personen mit distalen (linksseitigen) Adenomen (Colon descendens oder Colon sigmoideum) an allen Personen in jeweiliger Gruppe	Wark 2009	27 650	Anteil von Personen mit mindestens 2 distalen Adenomen statistisch signifikant höher bei Personen mit 1 EGV (3,4 %; OR <sup>b</sup> : 1,26; 95 %-KI: [1,02; 1,63]) verglichen mit Personen ohne EGV (1,9 %)	■
			Personen mit mindestens 1 EGV (3,6 %) verglichen mit Personen ohne EGV (1,9 %): keine Angaben zur statistischen Signifikanz des Unterschieds Personen mit mindestens 2 EGV (5,2 %) verglichen mit Personen ohne EGV (1,9 %): Unterschied nicht statistisch signifikant (OR <sup>b</sup> : 1,76; 95 %-KI: [0,98; 3,15])	■
Anteil von Personen mit proximalen (rechtsseitigen) Adenomen (Zäkum, Colon ascendens, Flexura hepatica, Colon transversum, Flexura coli sinistra) an allen Personen in jeweiliger Gruppe	Wark 2009	27 650	Anteil von Personen mit mindestens 2 proximalen Adenomen bei Personen mit mindestens 1 EGV (3,5 %) und bei Personen ohne EGV (1,5 %); keine Angaben zur statistischen Signifikanz des Unterschieds	■

Tabelle 25: Ergebnisse aus Henrikson 2015 (mehreseitige Tabelle)

Zielgröße	Studie	N	Zusammenfassung Ergebnis aus Studien(n)	Unterschied zw. Personen mit vs. ohne familiäres KRK-Risiko <sup>a</sup>
Anteil von Personen mit fortgeschrittenen Adenomen an allen Personen in jeweiliger Gruppe <sup>d</sup>	Wark 2009	27 650	Anteil von Personen mit fortgeschrittenen Adenomen numerisch höher bei Personen mit 1 EGV (7,7 %; OR <sup>b</sup> : 0,97; 95 %-KI: [0,80; 1,17]) oder Personen mit mindestens 2 EGV (10,2 %; OR <sup>b</sup> : 1,08; 95 %-KI: [0,65; 1,79]) verglichen mit Personen ohne EGV (5,0 %); Unterschiede jedoch nicht statistisch signifikant	■
			Personen mit mindestens 1 EGV (7,9 %) verglichen mit Personen ohne EGV (5,0 %): keine Angaben zur statistischen Signifikanz des Unterschieds	■
	Hoffmeister 2010	3349	Anteil von Personen mit fortgeschrittenen Adenomen numerisch höher bei Personen mit mind. 1 EGV (16,1 %) Unterschied jedoch nicht statistisch signifikant (RR <sup>c</sup> : 1,33; 95 %-KI: [1,00; 1,76]) verglichen mit Personen ohne EGV (10,9 %)	■
Lokalisation von Adenomen	Wark 2009	27 650	keine unterschiedliche Lokalisation (proximal vs. distal; Kolon vs. Rektum) von Adenomen zwischen Personen mit und ohne familiäres KRK-Risiko	□
Lokalisation von Karzinomen	Japanese Research Society 1993	15 369	distale Lokalisation von KRK bei Personen mit familiärem KRK-Risiko häufiger als bei Personen ohne familiäres KRK-Risiko	■
	Hemminki 2010	6105		
	Bass 2008	1001	keine unterschiedliche Lokalisation (proximal vs. distal) von KRK zwischen Personen mit und ohne familiäres KRK-Risiko	□
	Kao 2009	3339		
Tumorstadium bei KRK-Diagnose	Japanese Research Society 1993	15 369	keine unterschiedliche Verteilung der Tumorstadien bei KRK-Diagnose zwischen Personen mit und ohne familiäres KRK-Risiko	□
	Kao 2009	3339		
	Zell 2008	781		
<p>■: In den in Henrikson 2015 eingeschlossenen Studien zeigen sich hinsichtlich der betreffenden Zielgröße Unterschiede zwischen Personen mit vs. ohne familiäres KRK-Risiko.</p> <p>□: In Henrikson 2015 eingeschlossene Studien deuten hinsichtlich der betreffenden Zielgröße nicht auf Unterschiede zwischen Personen mit vs. ohne familiäres KRK-Risiko hin.</p>				

Tabelle 25: Ergebnisse aus Henrikson 2015 (mehreseitige Tabelle)

Zielgröße	Studie	N	Zusammenfassung Ergebnis aus Studien(n)	Unterschied zw. Personen mit vs. ohne familiäres KRK-Risiko <sup>a</sup>
<p>a. Unterschied unabhängig von statistischer Signifikanz; vielmehr wurden numerische Unterschiede betrachtet, die sich in den in Henrikson 2015 berichteten Daten abzeichnen.</p> <p>b. adjustiert für Alter, frühere Endoskopien, Indikation, Einnahme von Acetylsalicylsäure, Einnahme von Vitaminpräparaten, Rauchen, Konsum von rotem Fleisch, Alkoholkonsum, Folatspiegel, Calciumspiegel, BMI, körperliche Aktivität, Energieaufnahme</p> <p>c. adjustiert für Alter bei Koloskopie, Geschlecht, Bildungsniveau, Hormonersatztherapie, BMI, körperliche Aktivität, Alkoholkonsum, Konsum von rotem Fleisch</p> <p>d. Für 1 Studie (Lynch 2003) wurde eine nicht relevante Auswertung präsentiert. (Es wurden nur die Anteile der Personen mit familiärem KRK-Risiko zwischen Personen mit keinen Adenomen versus Personen mit jeglichen Adenomen versus Personen mit fortgeschrittenen Adenomen verglichen.) Die Ergebnisse dieser Studie wurden für die vorliegende Bewertung daher nicht herangezogen.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; EGV: Verwandter bzw. Verwandte 1. Grades mit KRK-Diagnose; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KRK: kolorektales Karzinom; N: Patientenzahl (ausgewertet); OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko</p>				

#### A3.4.2.1 Metaanalysen

Es wurden keine Metaanalysen berechnet.

#### A3.4.2.2 Sensitivitätsanalysen

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

#### A3.4.2.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Es wurden keine Analysen von Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren durchgeführt.

### A3.5 Teilziel 2c: Studien zur diagnostischen Güte und zu Nebenwirkungen von Screeningtests bei Personen mit familiärem Risiko

#### A3.5.1 Studien zur diagnostischen Güte

##### A3.5.1.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Tabelle 26: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte

Studie	Studien-design	Indextest (Trennwert)	Referenzstandard (ggf. Angabe zum Zeitpunkt)	Ort und Zeitraum der Durchführung	Zielläsionen <sup>a</sup>
Cha 2012	Querschnittstudie	iFOBT (100 ng/ml Stuhl) <sup>b</sup>	Koloskopie mit histologischer Kontrolle positiver Befunde (k. A. zum Zeitpunkt)	Korea, 01/2009–12/2010	fortgeschrittene Neoplasien (definiert als: Adenom $\geq$ 1 cm oder villöse Anteile oder High-Grade-Dysplasie oder KRK)
Cubiella 2014	Querschnittstudie	Quantitativer iFOBT (20 $\mu$ g Hb/g Stuhl)	Koloskopie (1 Woche nach Indextest)	Spanien, 01/2010–12/2011	fortgeschrittene Neoplasien (definiert als: Adenom $\geq$ 1 cm oder > 20 % villöse Anteile oder High-Grade-Dysplasie oder invasives KRK)
Jung 2020	diagnostische Kohortenstudie	Qualitativer (ca. 70 % der Personen) oder quantitativer (ca. 30 % der Personen) iFOBT (Qualitativ: 30–50 ng/ml; Quantitativ: 30–100 ng/ml)	KRK-Diagnose bis zu 1 Jahr nach Durchführung des iFOBT basierend auf Routinedaten (Daten der nationalen Krankenversicherung)	Korea, 01/2009–12/2011	KRK (definiert als: ICD-10 C18–C21, D01.0–D01.3) Korean national cancer registration program <sup>b</sup>
Ng 2013	Querschnittstudie	Qualitativer iFOBT (50 $\mu$ g Hb/g Stuhl)	Koloskopie (innerhalb von 1 Woche nach Indextest) mit histologischer Kontrolle positiver Befunde	China, 05/2008–10/2012	fortgeschrittene Neoplasien (definiert als: Adenom $\geq$ 1 cm oder villöse Anteile oder High-Grade-Dysplasie oder Carcinoma in situ) invasives KRK

a. Zielläsion, für deren Erkennung die Testgüte des Indextests berichtet wird  
b. Validität der Diagnosen nach „Korean national cancer registration program“ konnte nicht eingeschätzt werden.

Hb: Hämoglobin; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Ausgabe; iFOBT: immunologischer Test auf okkultes Blut im Stuhl; k. A.: keine Angabe; KRK: kolorektales Karzinom;  $\mu$ g: Mikrogramm; ng: Nanogramm

Tabelle 27: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien zur diagnostischen Güte

Studie	Personen ohne familiäres KRK-Risiko				Personen mit familiärem KRK-Risiko			
	Personen- anzahl gesamt (ausgewertet)	Personen- anzahl (ausge- wertet)	Alter in Jahren MW (SD); Range	Geschlecht [w / m] %	Personen- anzahl (ausge- wertet)	Alter in Jahren MW (SD); Range	Geschlecht [w / m] %	Definition familiäres KRK-Risiko
Cha 2012	373	343	k. A. <sup>a</sup> ; ≥ 50	k. A. <sup>b</sup>	30	k. A. <sup>a</sup> ; ≥ 50	k. A. <sup>b</sup>	(vermutlich: mind. 1) Verwandter / Verwandte 1. Grades mit KRK
Cubiella 2014	1317	722	56,9 <sup>c</sup> (6,9 <sup>d</sup> ); 50–69	49,3 / 50,7 <sup>e</sup>	595	54,5 <sup>c</sup> (15 <sup>d</sup> )	58,8 / 41,2 <sup>e</sup>	Mind. 1 Verwandter / 1 Verwandte 1. Grades mit histologisch bestätigtem KRK
Jung 2020	5 643 438	5 419 260	60,7 (8,2); 50–108	56,3 / 43,7	224 178	59,6 (7,8); 50–100	57,5 / 42,5	Mind. 1 Verwandter / 1 Verwandte 1. Grades mit KRK
Ng 2013	4539	3967	57,71 (4,87); 50–70	55 / 45	572	57,5 (4,74); 50–70	55 / 45	Mind. 1 Verwandter / 1 Verwandte 1. Grades mit KRK

a. mittleres Alter in Gesamtgruppe (Personen ohne familiäres KRK-Risiko und mit familiärem KRK-Risiko): 60,4 (SD: 7,2) Jahre  
b. in Gesamtgruppe (Personen ohne familiäres KRK-Risiko und mit familiärem KRK-Risiko) 49,8 % Frauen  
c. Median  
d. Interquartilsabstand  
e. eigene Berechnung  
k. A.: keine Angabe; KRK: kolorektales Karzinom; m: männlich; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; w: weiblich

**A3.5.1.2 Zielläsionen****A3.5.1.2.1 Fortgeschrittene Neoplasien****Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte des iFOBT zur Erkennung fortgeschrittener Neoplasien (Vierfeldertafel)**Tabelle 28: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte des iFOBT zur Erkennung fortgeschrittener Neoplasien (Vierfeldertafel)<sup>a</sup>

Studie	Personen ohne familiäres KRK-Risiko						Personen mit familiärem KRK-Risiko					
	N	n	RP	FN	FP	RN	N	n	RP	FN	FP	RN
Cha 2012	k. A.	343 <sup>b</sup>	k. A. <sup>c</sup>	13 <sup>d</sup>	k. A. <sup>c</sup>	330 <sup>d</sup>	k. A.	30 <sup>b</sup>	k. A. <sup>c</sup>	4	k. A. <sup>c</sup>	26
Cubiella 2014	794 <sup>d</sup>	722	28 <sup>d</sup>	62 <sup>d</sup>	22 <sup>d</sup>	610 <sup>d</sup>	635 <sup>d</sup>	595	26 <sup>d</sup>	38 <sup>d</sup>	11 <sup>d</sup>	520 <sup>d</sup>
Ng 2013	3967	3967	83 <sup>d</sup>	117 <sup>d</sup>	350 <sup>d</sup>	3417 <sup>d</sup>	572	572	14 <sup>d</sup>	27 <sup>d</sup>	45 <sup>d</sup>	486 <sup>d</sup>

a. Adenom  $\geq$  1 cm oder villöse Anteile oder High-Grade-Dysplasie oder KRK  
b. nur Personen mit negativem iFOBT  
c. studiendesignbedingt keine Angabe, da in Cha 2012 nur diejenigen Personen ausgewertet wurden, bei denen trotz negativem iFOBT-Befund eine Koloskopie durchgeführt wurde  
d. eigene Berechnung

FN: falsch-negativ; FP: falsch-positiv; iFOBT: immunologischer Test auf okkultes Blut im Stuhl; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KRK: kolorektales Karzinom; n: Zahl ausgewerteter Personen; N: Zahl eingeschlossener Personen; RN: richtig-negativ; RP: richtig-positiv

## Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte des iFOBT zur Erkennung fortgeschrittener Neoplasien (Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV)

Tabelle 29: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte des iFOBT zur Erkennung fortgeschrittener Neoplasien (Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV)<sup>a</sup>

Studie	Sensitivität in % [95 %-KI]		Spezifität in % [95 %-KI]		PPV in % [95 %-KI]		NPV in % [95 %-KI]	
	Personen ohne familiäres KRK-Risiko	Personen mit familiärem KRK-Risiko	Personen ohne familiäres KRK-Risiko	Personen mit familiärem KRK-Risiko	Personen ohne familiäres KRK-Risiko	Personen mit familiärem KRK-Risiko	Personen ohne familiäres KRK-Risiko	Personen mit familiärem KRK-Risiko
Cha 2012	k. A. <sup>b</sup>	k. A. <sup>b</sup>	k. A. <sup>b</sup>	k. A. <sup>b</sup>	k. A. <sup>b</sup>	k. A. <sup>b</sup>	96,2 <sup>c</sup> (k. A.)	86,7 <sup>c</sup> (k. A.)
Cubiella 2014	31,11 [21; 41,23]	40,63 [27,81; 53,44]	96,52 [95,01; 98,03]	97,93 [96,62; 99,23]	56 [41,24; 70,76]	70,27 [54,19; 86,35]	90,77 [88,51; 93,04]	93,2 [91,01; 95,37]
Ng 2013	41,5 [34,6; 48,7] <sup>c</sup>	34,1 [20,1; 50,6] <sup>c</sup>	90,7 [89,7; 91,6] <sup>c</sup>	91,5 [88,8; 93,8] <sup>c</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

a. Adenom  $\geq$  1 cm oder villöse Anteile oder High-Grade-Dysplasie oder KRK  
b. studiendesignbedingt keine Angabe, da in Cha 2012 nur diejenigen Personen ausgewertet wurden, bei denen trotz negativem iFOBT-Befund eine Koloskopie durchgeführt wurde  
c. eigene Berechnung

iFOBT: immunologischer Test auf okkultes Blut im Stuhl; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KRK: kolorektales Karzinom; NPV: Negativer prädiktiver Wert; PPV: Positiver prädiktiver Wert

### A3.5.1.2.1.1 Metaanalysen zur diagnostischen Güte des iFOBT zur Erkennung fortgeschrittener Neoplasien

#### Personen ohne familiäres KRK-Risiko

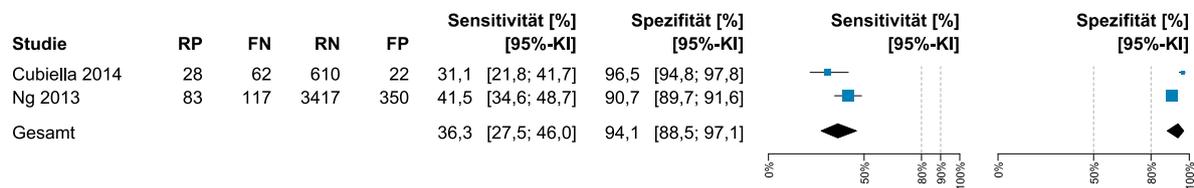


Abbildung 6: Forest Plot für die bivariaten Metaanalysen zur Sensitivität und Spezifität des iFOBT für die Erkennung fortgeschrittener Neoplasien bei Personen ohne familiäres KRK-Risiko

#### Personen mit familiärem KRK-Risiko

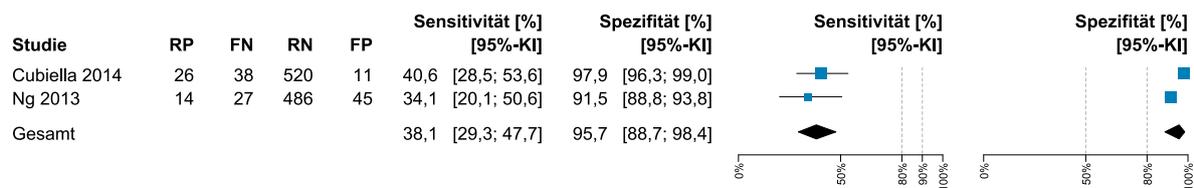


Abbildung 7: Forest Plot für die bivariaten Metaanalysen zur Sensitivität und Spezifität des iFOBT für die Erkennung fortgeschrittener Neoplasien bei Personen mit familiärem KRK-Risiko

**A3.5.1.2.2 KRK****Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte des iFOBT zur Erkennung des KRK (Vierfeldertafel)**

Tabelle 30: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte des iFOBT zur Erkennung des KRK (Vierfeldertafel)

Studie	Personen ohne familiäres KRK-Risiko						Personen mit familiärem KRK-Risiko					
	N	n	RP	FN	FP	RN	N	n	RP	FN	FP	RN
Jung 2020	k. A.	5 419 260	k. A.	224 178	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.				
Ng 2013	3967	3967	11	7	422	3527	572	572	1	3	58	510

FN: falsch-negativ; FP: falsch-positiv; iFOBT: immunologischer Test auf okkultes Blut im Stuhl; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KRK: kolorektales Karzinom; n: Zahl ausgewerteter Personen; N: Zahl eingeschlossener Personen; RN: richtig-negativ; RP: richtig-positiv

**Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte des iFOBT zur Erkennung des KRK (Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV)**

Tabelle 31: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte des iFOBT zur Erkennung des KRK (Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV)

Studie	Sensitivität in % [95 %-KI]		Spezifität in % [95 %-KI]		PPV in % [95 %-KI]		NPV in % [95 %-KI]	
	Personen ohne familiäres KRK-Risiko	Personen mit familiärem KRK-Risiko	Personen ohne familiäres KRK-Risiko	Personen mit familiärem KRK-Risiko	Personen ohne familiäres KRK-Risiko	Personen mit familiärem KRK-Risiko	Personen ohne familiäres KRK-Risiko	Personen mit familiärem KRK-Risiko
Jung 2020	64,1 [63,4; 64,9]	64,4 [61,2; 67,6]	94,3 [94,2; 94,3]	93,8 [93,7; 93,9]	3,1 [3,1; 3,2]	3,8 [3,5; 4,1]	99,9 [99,9; 99,9]	99,9 [99,8; 99,9]
Ng 2013	61,1 [36,1; 81,7] <sup>a</sup>	25,0 [1,3; 78,1] <sup>a</sup>	89,3 [88,3; 90,3]	89,8 [86,9; 92,1]	2,5 [1,3; 4,6]	1,7 [0,1; 10,3]	99,8 [99,6; 99,9]	99,4 [98,2; 99,8]

a. Aufgrund der sehr geringen Anzahl der Personen, bei denen ein KRK anhand des Referenzstandards diagnostiziert wurde (bei Personen ohne familiäres KRK-Risiko N = 18; bei Personen mit familiärem KRK-Risiko N = 4), sind die Ergebnisse zur Sensitivität des iFOBT bei Ng 2013 nicht aussagekräftig.

iFOBT: immunologischer Test auf okkultes Blut im Stuhl; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KRK: kolorektales Karzinom; NPV: Negativer prädiktiver Wert; PPV: Positiver prädiktiver Wert

### A3.5.1.2.3 Sensitivitätsanalysen

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

### A3.5.1.2.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Es wurden keine Analysen von Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren durchgeführt.

## A3.5.2 Studien zu Nebenwirkungen von Screeningtests

### A3.5.2.1 Charakteristika der in der Bewertung berücksichtigten Studien

Tabelle 32: Charakterisierung der berücksichtigten Studien zu Nebenwirkungen

Studie	Studien-design	Test	Untersuchende Personen	Ort und Zeitraum der Durchführung	Nebenwirkungen
Hilsden 2015	historische Kohortenstudie	Koloskopie zur KRK-Früherkennung mit histologischer Kontrolle positiver Befunde; Sedierung und Analgesie mittels Fentanyl und Midazolam	Durchführung der Koloskopie durch Gastroenterologen (n = 37) oder Darmchirurgen bzw. -chirurginnen (n = 3) (Anforderung: mind. 20 Koloskopien pro Jahr und mind. 50 Koloskopien in 3 Jahren)	Kanada, 01/2008–12/2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ koloskopiebedingte unerwünschte Ereignisse</li> <li>▪ koloskopiebedingte Todesfälle</li> </ul>
Ng 2013	Querschnittstudie	qualitativer iFOBT zur KRK-Früherkennung mit Koloskopie innerhalb von 1 Woche nach Durchführung des iFOBT mit histologischer Kontrolle positiver Befunde	Durchführung der Koloskopie durch „experienced endoscopists“	China, 05/2008–10/2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ screeningtestbezogene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> </ul>

iFOBT: immunologischer Test auf okkultes Blut im Stuhl; KRK: kolorektales Karzinom

Tabelle 33: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien zu Nebenwirkungen

Studie	Personen ohne familiäres KRK-Risiko				Personen mit familiärem KRK-Risiko			
	Personenanzahl gesamt (ausgewertet)	Personenanzahl (ausgewertet)	Alter in Jahren MW (SD); Range	Geschlecht [w / m] %	Personenanzahl (ausgewertet)	Alter in Jahren MW (SD); Range	Geschlecht [w / m] %	Definition familiäres KRK-Risiko
Hilsden 2015	18 456 <sup>a</sup>	8429	k. A. <sup>b</sup> ; 40–74	k. A. <sup>c</sup>	10 027	k. A. <sup>b</sup> ; 40–74	k. A. <sup>c</sup>	Person mit KRK oder Darmpolyp in Familie <sup>d</sup>
Ng 2013	4539 <sup>e</sup>	3967	57,71 (4,87); 50–70	55 / 45	572	57,5 (4,74); 50–70	55 / 45	mindestens 1 Verwandter / 1 Verwandte 1. Grades mit KRK

a. Asymptomatische Personen ohne bedeutsame Komorbiditäten („free of significant medical comorbidities“); ausgeschlossen wurden Personen mit positivem iFOBT-Befund oder nach Polypektomie.

b. Altersverteilung in gesamter Studienpopulation (Personen ohne familiäres KRK-Risiko und mit familiärem KRK-Risiko): 16 % in Altersgruppe 40–50 Jahre, 72 % in Altersgruppe 50–65 Jahre, 12 % in Altersgruppe 65–74 Jahre.

c. in Gesamtgruppe (Personen ohne familiäres KRK-Risiko und mit familiärem KRK-Risiko) 54 % Frauen

d. keine Angaben zum Verwandtschaftsgrad („increased risk because of family history of CRC or polyps“)

e. Asymptomatische Personen, bei denen in den vergangenen 5 Jahren keine KRK-Früherkennung erfolgt ist; ausgeschlossen wurden u. a. Personen mit früherer KRK-Diagnose, bereits diagnostizierten Kolonadenomen, FAP, HNPCC und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.

CRC: kolorektales Karzinom; FAP: familiäre adenomatöse Polyposis; HNPCC: hereditäres nicht polypöses kolorektales Karzinom; iFOBT: immunologischer Test auf okkultes Blut im Stuhl; k. A.: keine Angabe; KRK: kolorektales Karzinom; m: männlich; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; w: weiblich

### A3.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

#### A3.5.2.2.1 Nebenwirkungen der Screeningtests

Tabelle 34: Ergebnisse der in Teilziel 2c berücksichtigten Studien zu Nebenwirkungen der Indextests

Indextest Studie Endpunkt	Personen ohne familiäres KRK-Risiko			Personen mit familiärem KRK-Risiko			Personen ohne vs. mit familiärem KRK-Risiko		
	Personen mit Ereignissen			Personen mit Ereignissen			Effektmaß	[95 %-KI]	p-Wert
	N	n	%	N	n	%			
<b>iFOBT + Koloskopie</b>									
Ng 2013									
screeningtestbezogene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse <sup>a</sup>	3967	0	0	572	0	0	n. a.	n. a.	n. a.
<b>Koloskopie</b>									
Hilsden 2015									
koloskopiebedingte unerwünschte Ereignisse <sup>b, c</sup>	8429	k. A.	0,56	10 027	k. A.	0,72	k. A.	k. A.	k. A. <sup>d</sup>
koloskopiebedingte Todesfälle <sup>b</sup>	8429	0	0	10 027	0	0	n. a.	n. a.	n. a.
<p>a. In der Studienpublikation werden keine Angaben zur Erhebung und zur Operationalisierung der Nebenwirkungsdaten gemacht; es werden lediglich Perforationen und Blutungen als Beispiele für Ereignisse genannt, die zur Kategorie der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse gezählt werden.</p> <p>b. Basierend auf Routinedaten zu Aufenthalten in der Notaufnahme sowie Krankenhauseinweisungen; Sichtung von Patienten-Akten mit Einstufung der jeweiligen Aufenthalte als koloskopiebedingt durch das Forschungsteam. Als koloskopiebedingte unerwünschte Ereignisse wurden Aufenthalte in der Notaufnahme oder Krankenhauseinweisungen gezählt, die innerhalb von 30 Tagen nach der Koloskopie auftraten und die entweder vom Forschungsteam als eindeutig durch die Koloskopie verursacht eingestuft wurden oder für die dokumentiert war, dass der Entschluss der Personen eine Notaufnahme aufzusuchen infolge der Koloskopie zustande kam.</p> <p>c. Für die Gesamtgruppe (Personen ohne familiäres KRK-Risiko und mit familiärem KRK-Risiko) wurden N = 199 koloskopiebedingte unerwünschte Ereignisse berichtet. Häufigste spezifische koloskopiebedingte unerwünschte Ereignisse in Gesamtgruppe: N = 54 Fälle mit Blutungen (sämtliche Blutungen wurden bei Personen nach Polypektomie berichtet); N = 36 Fälle mit gastrointestinalen Symptomen (hauptsächlich Abdominalschmerzen).</p> <p>d. selbst berechneter p-Wert aus dem CSZ-Test: p = 0,197 (in Studienpublikation nur Angabe dazu, dass der Unterschied zwischen der Gruppe der Personen ohne familiäres KRK-Risiko und mit familiärem KRK-Risiko nicht statistisch signifikant war)</p> <p>iFOBT: immunologischer Test auf okkultes Blut im Stuhl; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Personen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Personen; n. a.: nicht anwendbar</p>									

#### A3.5.2.2.2 Metaanalysen

Es wurden keine Metaanalysen berechnet.

**A3.5.2.2.3 Sensitivitätsanalysen**

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

**A3.5.2.2.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Es wurden keine Analysen von Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren durchgeführt.

**A3.6 Teilziel 2d: Studien zur Darmkrebsbehandlung bei Personen mit familiärem Risiko**

Für Teilziel 2d wurde keine relevante Studie identifiziert.

## A4 Kommentare

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

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden 3 SÜs identifiziert, in denen Aussagen zum (angenommenen) Nutzen einer KRK-Früherkennung bei Personen mit familiärem Risiko getroffen wurden [3,74,75]. Die SÜs dienten als Informationsgrundlage für Leitlinien zum KRK-Screening. Nur in 1 der SÜs stand die KRK-Früherkennung bei Personen mit familiärem Risiko im Fokus [74], in den anderen beiden SÜ wurde diese Frage entweder nur in einer Teilfragestellung [75] oder lediglich peripher [3] adressiert.

Die SÜ Leddin et al. 2018 [74] hatte zum Ziel, die Evidenzbasis für die Screeningleitlinie der Canadian Association of Gastroenterology von 2018 zu schaffen. Es wurde die Empfehlung formuliert, Personen mit erstgradig Verwandten, bei denen ein KRK oder fortgeschrittene Adenome diagnostiziert wurden, eine KRK-Früherkennung anzubieten. Das Angebot soll den Personen ab einem Alter von 40 bis 50 Jahren oder 10 Jahre vor jenem Alter gemacht werden, in dem beim erstgradig Verwandten das KRK oder das fortgeschrittene Adenom diagnostiziert wurde. Die Früherkennung soll vorzugsweise eine Koloskopie umfassen (alternativ einen iFOBT).

Die letzte Literatursuche in Leddin et al. 2018 fand im Januar 2017 statt. Es wurden keine Ergebnisse aus RCTs oder Beobachtungsstudien präsentiert, die die Effekte einer KRK-Früherkennung bei Personen mit familiärem Risiko untersuchten. Grundlage der Screeningempfehlung war offenbar keine direkte Evidenz zum Nutzen einer KRK-Früherkennung bei Personen mit familiärem Risiko, sondern die Feststellung eines erhöhten KRK-Risikos verbunden mit den Ergebnissen aus Studien, die den Nutzen einer KRK-Früherkennung bei Personen aus der Gesamtbevölkerung aufzeigen. Die Evidenz zum Nutzen einer KRK-Früherkennung in der Gesamtbevölkerung wurde nach Aussage der Studienautorinnen und -autoren auf die Gruppe der Personen mit familiärem Risiko „extrapoliert“. Dazu wurde festgestellt, dass keine substanziellen Unterschiede hinsichtlich der Effektrichtung zwischen Personen mit und ohne familiäres Risiko zu erwarten seien, falls eine zwischen den beiden Gruppen vergleichbare Pathophysiologie und ein vergleichbarer natürlicher Verlauf des KRK angenommen wird. Im Kontext der Teilfragestellung zu geeigneten Screeningintervallen wurde zudem erwähnt, dass auch keine Evidenz zur Progressionsgeschwindigkeit bei Personen mit familiärem Risiko bekannt sei.

Der Screeningempfehlung der Canadian Association of Gastroenterology von 2018 lag somit keine umfassendere Evidenzbasis zugrunde als jene, die in Form der vorliegenden Bewertung und vorangegangener Nutzenbewertungen vorhanden ist [10,12].

Neben der SÜ Leddin et al. 2018 wurden 2 SÜs identifiziert, die ihrerseits Grundlage von Screeningempfehlungen waren und in denen Aussagen zum (angenommenen) Nutzen einer

KRK-Früherkennung bei Personen mit familiärem Risiko getroffen wurden: Weder in der SÜ Shaukat et al. 2021, die den Screeningempfehlungen der Leitlinie des American College of Gastroenterology zugrunde lag [75] (letzte Suche: Oktober 2020), noch in der SÜ Lin et al. 2021 der Agency for Healthcare Research and Quality [3] (letzte Suche: Dezember 2019) wurden Ergebnisse aus vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette bei Personen mit familiärem KRK-Risiko präsentiert.

#### **A4.2 Kritische Reflexion des Vorgehens**

Zur Prüfung und Bewertung von Übertragbarkeit existieren bislang keine international etablierten methodischen Standards. Nach allgemeiner Experteneinschätzung ist es jedoch wesentlich zu untersuchen, ob sich die betrachteten Personengruppen hinsichtlich biologischer oder kontextueller Faktoren so stark unterscheiden, dass relevant unterschiedliche Interventionseffekte erwartbar sind [76,77]. Zur Überprüfung pathophysiologischer Zusammenhänge (z. B. Progressionsgeschwindigkeit) ist es angezeigt, nicht randomisierte Studien samt ihren Risiken für Verzerrung zu betrachten.

Auch in Teilziel 1 wurden nicht randomisierte Studien berücksichtigt. Bei nicht randomisierten Studien kann allerdings der Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer positiven Familienanamnese und den verschiedenen, hier betrachteten Endpunkten stark durch Störvariablen beeinflusst sein. Aus diesem Grund waren für Teilziel 1 Studien relevant, in denen ausschließlich Personen unter 50 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko eingeschlossen und den Studienarmen zugeteilt wurden. Weiterhin war als Einschlusskriterium ein Mindestmaß an Störvariablen-Adjustierung (Confounderkontrolle) prospektiv festgelegt worden (siehe Abschnitt A2.1.4).

Die Kohortenstudie Ma et al. 2022 [78], in der Krankenpflegerinnen im Alter von unter 50 Jahren bei Studieneinschluss mit und ohne familiäres KRK-Risiko untersucht wurden, erfüllte das Einschlusskriterium zum Studientyp nicht, weil die Studienteilnehmerinnen den Studienarmen nicht aktiv zugeteilt wurden. Alle 2 Jahre wurden die Teilnehmerinnen dazu befragt, ob bei ihnen in der Zwischenzeit Koloskopien durchgeführt wurden. Es handelt sich insofern nicht um eine Screeningmaßnahme im eigentlichen Sinn. Daher kann die Studie Ma et al. 2022 keinen wesentlichen Beitrag zur Beantwortung der Frage nach dem Nutzen und Schaden eines organisierten Darmkrebscreenings bei Personen mit familiärem Risiko unter 50 Jahren leisten. Die Autorinnen und Autoren berichten einen statistisch signifikanten Effekt (Vorteil) der Koloskopie hinsichtlich der KRK-Inzidenz (HR: 0,5; 95 %-KI: [0,29; 0,87]) für Frauen mit familiärem KRK-Risiko, bei denen vor ihrem 50. Geburtstag eine Koloskopie durchgeführt wurde. Aufgrund des Studiendesigns ist allerdings unklar, ob sich ein Effekt (bzw. ein Effekt in dieser Größenordnung) bei einer Einführung der Screeningmaßnahme in der Risikogruppe zeigen würde.

### **A4.3 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht**

Insgesamt wurden 4 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente überprüft.

Die wesentlichen Argumente der Stellungnahmen werden in der nachfolgenden Tabelle 35 gewürdigt. Literaturzitate aus dem Wortlaut der Stellungnahmen finden sich im separaten Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht“.

Zusätzliche Aspekte aus der wissenschaftlichen Erörterung zu Argumenten aus schriftlichen Stellungnahmen werden an den jeweils passenden Stellen gewürdigt. Dies betrifft insbesondere die Zeilen 1), 3), 9) und 10) der Tabelle 35. In der Erörterung wurden insbesondere die in den Stellungnahmen genannten Themen „abweichende Einschätzungen in der Bewertung der Übertragbarkeit“ und „Begleitevaluation bei möglicher Einführung eines familiären Darmkrebsscreenings“ diskutiert. Dies führte zu einer ausführlicheren Auseinandersetzung mit diesen Themen im Kapitel 6.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt A1.2 dargestellt.

Tabelle 35: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
<b>Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS)</b>		
1)	<p>Personen mit einer positiven Familienanamnese, d.h. mit mindestens einem Verwandten ersten oder zweiten Grades, der an Darmkrebs erkrankt ist, haben ein deutlich erhöhtes Risiko, selbst an Darmkrebs zu erkranken. Studien zeigen, dass dieses Risiko zwei- bis neunmal höher ist als bei Personen ohne familiäre Belastung [1]. Entscheidend sind die Anzahl der erkrankten Verwandten und der Verwandtschaftsgrad (Verwandtschaft ersten oder zweiten Grades). Daher ist es unerlässlich, diese Risikogruppe gezielt in spezifische Präventionsstrategien einzubeziehen, um eine wirksame Risikominimierung zu gewährleisten. Dies wird bisher in der Regelversorgung unterlassen. Insbesondere treten bei familiärem Darmkrebs Tumorerkrankungen auch früher auf als bei den rein sporadischen Formen, so dass eine Darmkrebsvorsorge bereits vor dem 50. Lebensjahr in dieser Gruppe sinnvoll erscheint.</p>	<p>Das gegenüber Personen ohne positive Familienanamnese erhöhte KRK-Risiko bei Personen mit familiärem Risiko ist unstrittig [10,11] und war nicht Gegenstand der vorliegenden Untersuchung. Aus dem erhöhten KRK-Risiko allein lassen sich jedoch keine Erkenntnisse zum Nutzen und Schaden eines KRK-Screenings in dieser Personengruppe ableiten. Um den angenommenen Nutzen eines KRK-Screenings in der Gesamtbevölkerung von mindestens 50 Jahren auf Personen mit familiärem Risiko unter 50 Jahren zu übertragen, müssten mindestens die in der Einordnung des Arbeitsergebnisses (Kapitel 6) aufgezeigten Erkenntnislücken geschlossen werden. Im Rahmen der mündlichen Erörterung des Vorberichts wurde die Frage diskutiert, vor dem Hintergrund welcher Evidenz die Stellungnehmenden die postulierte Übertragbarkeit des Nutzens des KRK-Screenings in der Gesamtbevölkerung von mindestens 50 Jahren auf Personen mit familiärem Risiko unter 50 Jahren als gegeben ansehen. Weder in der Stellungnahme noch im Rahmen der mündlichen Erörterung wurde Evidenz zu dieser Frage präsentiert, sodass das Fazit der Übertragbarkeitsbewertung unverändert bleibt.</p> <p>Es ergibt sich keine Änderung im Bericht.</p>

Tabelle 35: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
2)	<p>Der IQWiG-Bericht weist sachlich und methodisch korrekt darauf hin, dass die Übertragbarkeit der Erkenntnisse aus Studien mit Teilnehmern aus der Allgemeinbevölkerung auf Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko auf Grund der vorhandenen Studien derzeit nicht abschließend bewertet werden kann und konstatiert, dass es offen bleibt, „ob der nachgewiesene Nutzen der Darmkrebsfrüherkennung für Personen von mindestens 50 Jahren, bei denen ein familiäres Darmkrebsrisiko nicht bekannt ist, sich auch in ähnlicher Weise bei unter 50-jährigen Personen mit familiärem Darmkrebs erreichen ließe“. Aktuelle Ergebnisse der vom G-BA geförderten Pilotstudie FARKOR, die keine vergleichende Interventionsstudie ist, zeigen jedoch, dass eine Übertragbarkeit wahrscheinlich gegeben ist, da bei jüngeren Personen mit familiärem Risiko für Darmkrebs eine höhere Anzahl an fortgeschrittenen Adenomen beobachtet wurde. Dies war vergleichbar zu der Altersgruppe zwischen dem 55 – 59 Lebensjahr ohne familiäres Risiko und zu einer anderen Studie mit Patienten über 50 Jahren und familiärem Darmkrebsrisiko. Somit schließt auch das IQWiG in seinem Bericht, dass es hinsichtlich der Zielgröße Adenome Hinweise für vergleichbare Zusammenhänge bei Personen über und unter 50 Jahren mit einem familiären Darmkrebs-Risiko gibt. Dass eine Intervention, nämlich die Entfernung der Polypen, bei familiärer Belastung ähnliche Effekte auf die Vermeidung von Darmkrebs hat wie bei der Allgemeinbevölkerung ohne erhöhte familiäre Belastung, ist ebenfalls nicht durch Interventionsstudien belegt. Allerdings erscheint es angesichts der Fülle der vorhandenen Literatur plausibel, hier eine Übertragbarkeit der Ergebnisse zu postulieren. Diese Rationale wird international weitgehend akzeptiert und ist wie oben ausgeführt in vielen westlichen Ländern bereits in die nationalen Screening-/Vorsorgeprogramme integriert worden.</p>	<p>Eine vergleichbare Prävalenz von fortgeschrittenen Adenomen bei Personen mit familiärem KRK-Risiko unter 50 Jahren wie in der Gesamtbevölkerung über 50 Jahren ist ein Teilaspekt der Bewertung der Übertragbarkeit (siehe Kapitel 3). Daneben wurden im Rahmen der Bewertung der Übertragbarkeit jedoch weitere Aspekte betrachtet (weitere Aspekte des natürlichen Verlaufs des KRK, die diagnostische Güte und Nebenwirkungen der etablierten Screeningtests sowie Effekte der Darmkrebsbehandlung bei Personen mit familiärem KRK-Risiko). Um bei diesen Übertragbarkeitsaspekten jeweils von Übertragbarkeit ausgehen zu können, musste zu allen für den Übertragbarkeitsaspekt relevanten Teilaspekten aussagekräftige Evidenz vorliegen, die jeweils für Übertragbarkeit spricht. Dies war nicht der Fall, weshalb in der Gesamtschau unklar blieb, ob Erkenntnisse zur Darmkrebsfrüherkennung bei Personen von mindestens 50 Jahren, bei denen kein familiäres Darmkrebsrisiko bekannt ist, auf Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko übertragbar sind.</p> <p>Zu der Frage, ob eine Polypektomie bei Personen mit familiärem Risiko von unter 50 Jahren „ähnliche Effekte auf die Vermeidung von Darmkrebs hat wie bei der Allgemeinbevölkerung“, lässt die in der vorliegenden Bewertung identifizierte Literatur offen. In der Stellungnahme werden zu dieser Frage keine Referenzen zitiert, sodass die Korrektheit der Behauptung offen bleibt.</p> <p>Es ergibt sich keine Änderung im Bericht.</p>

Tabelle 35: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
3)	<p>Letztlich erinnert die Diskussion an die Erweiterung der Vorsorgeleistungen zur Früherkennung von Darmkrebs um die Koloskopie in Deutschland im Jahr 2002, bei der die Datenlage auch noch sehr präliminär war, die sich aber als äußerst erfolgreich erwiesen hat.</p> <p>Vor diesem Hintergrund empfiehlt die DGVS dem Gemeinsamen Bundesausschuss, festzulegen, dass Menschen mit einem familiären Darmkrebsrisiko eine Vorsorgekoloskopie spätestens mit dem 40. Lebensjahr bzw. 10 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie angeboten wird. Diese Maßnahme sollte wissenschaftlich begleitet, qualitätsgesichert und im Verlauf regelmäßig re-evaluiert werden, um den Nutzen eines erweiterten Früherkennungsprogramms für diese Risikogruppe weiter zu belegen und ggf. auch zu differenzieren (z. B. Situation ein versus zwei erstgradig Verwandte mit Darmkrebs). Hieran beteiligt sich die DGVS gerne.</p>	<p>Die Frage der geeigneten Begleitevaluation bei Einführung eines KRK-Screenings bei Personen mit familiärem KRK-Risiko wurde in der mündlichen Erörterung des Vorberichts thematisiert. Im Rahmen der Erörterung wurden Grenzen und Möglichkeiten einer solchen Evaluation diskutiert.</p> <p>Konsequenz: Spezifizierung des Berichts in den Kapiteln 6 und 7</p>
<b>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)</b>		
4)	<p><b>Früherkennung kann die Mortalität senken</b></p> <p>Darmkrebs entwickelt sich in der Regel langsam über mehrere Jahre aus Vorstufen (Adenomen). Dies bietet ein Zeitfenster, in dem eine rechtzeitige Entdeckung und Entfernung der Vorstufen durch Vorsorgemaßnahmen eine Krebsentstehung verhindern kann. Frühere Untersuchungen bei Hochrisikopersonen (unter 50 Jahren mit familiärem Risiko) könnten zu einer früheren Diagnose und verbesserten Überlebenschancen führen.</p>	<p>Aus der in der Stellungnahme postulierten langsamen Progression von Vorstufen zu KRK allein lassen sich keine Erkenntnisse zum Nutzen und Schaden eines KRK-Screenings bei Personen mit familiärem KRK-Risiko ableiten. Es gilt zudem das in Zeile 1) Gesagte.</p> <p>Es ergibt sich keine Änderung im Bericht.</p>

Tabelle 35: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
5)	<p><b>Vermeidung fortgeschrittener Stadien bei der Diagnose</b></p> <p>Jüngere Patienten mit familiärem Risiko entwickeln oft aggressivere Tumore, die bei Diagnose bereits ein fortgeschrittenes Stadium erreicht haben. Frühe Vorsorgeuntersuchungen könnten das Stadium der Diagnose verbessern und zu weniger invasiven Therapien führen, was die Lebensqualität der Betroffenen erhöht und die Kosten für das Gesundheitssystem senken könnte.</p>	<p>Die Aussage, dass „jüngere Patienten mit familiärem Risiko [...] oft aggressivere Tumore“ entwickeln würden, wird in der Stellungnahme nicht mit Evidenz belegt. Die in Teilziel 2b (Abschnitt 4.4) eingeschlossene SÜ Henrikson 2015 deutet eher auf eine bei Personen mit und ohne familiäres KKR-Risiko vergleichbare Verteilung der Tumorstadien hin. Selbst bei Annahme höherer Tumorstadien bei Personen mit familiärem KKR-Risiko müssten – um den Nutzen eines KKR-Screenings in der Gesamtbevölkerung von mindestens 50 Jahren auf Personen mit familiärem Risiko unter 50 Jahren übertragen zu können – mindestens die in der Einordnung des Arbeitsergebnisses (Kapitel 6) aufgezeigten Erkenntnislücken geschlossen werden. Diesbezüglich gilt das in Zeile 1) Gesagte.</p> <p>Es ergibt sich keine Änderung im Bericht.</p>
6)	<p><b>Fazit</b></p> <p>Angesichts des nachweislich höheren Risikos für Personen mit familiärer Vorbelastung, früher an Darmkrebs zu erkranken, und der Empfehlungen nationaler und internationaler Leitlinien bzw. Expertengremien spricht vieles - auch mit Blick auf Nachbarländer wie Österreich - für die Einführung eines frühzeitigen Screenings. Auch wenn es derzeit an spezifischen Interventionsstudien zu dieser Altersgruppe mangelt, deutet die epidemiologische Datenlage auf einen potenziellen Nutzen, insbesondere in der Verhinderung fortgeschrittener Krebsstadien, hin. Ein frühzeitiges Screening für Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko sollte daher ernsthaft in Erwägung gezogen werden, um eine präventive Maßnahme mit potenziell lebensrettendem Effekt zu etablieren.</p>	<p>Es wird postuliert, dass „die epidemiologische Datenlage auf einen potenziellen Nutzen, insbesondere in der Verhinderung fortgeschrittener Krebsstadien“ hindeutet. Diese Behauptung wird nicht durch Literaturbelege gestützt, sodass die Richtigkeit der Behauptung nicht überprüfbar ist.</p> <p>Es ergibt sich keine Änderung im Bericht.</p>

Tabelle 35: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
<b>Norgine GmbH</b>		
7)	Der Vorbericht des IQWiG zeigt auf, dass die derzeit verfügbare Evidenz keine spezifischen vergleichenden Interventionsstudien umfasst, die den Nutzen einer Früherkennung bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko eindeutig nachweisen. Allerdings gibt es zahlreiche wissenschaftliche Hinweise, die das erhöhte Risiko für die Entwicklung von Darmkrebs bei Personen mit positiver Familienanamnese belegen. So zeigte ein systematisches Review von Henrikson et al. bereits im Jahr 2015, dass das Risiko für die Entwicklung von Darmkrebs bei Personen mit einem erstgradig betroffenen Verwandten zwei- bis viermal höher ist als in der Allgemeinbevölkerung [4]. Vergleichbare Aussagen finden sich auch in einem neueren Review von Sawicki et al., und zahlreiche weitere Studien untermauern die Annahme eines erhöhten Darmkrebsrisikos bei Menschen mit positiver Familienanamnese [5-8].	Siehe Zeile 1).
8)	In der NordICC-Studie wurde zusätzlich festgestellt, dass bei Personen, die einer Vorsorgekoloskopie unterzogen wurden, eine signifikante Reduktion des Darmkrebsrisikos in Höhe von 18% zu verzeichnen war [9]. Laut Experten des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) könnte dieser Effekt jedoch mit 50% deutlich höher ausfallen und somit näher an der Versorgungsrealität liegen, wie verschiedene Beobachtungsstudien zeigen [10]. Diese Erkenntnisse verdeutlichen eindrücklich, dass die Früherkennung durch Koloskopien einen entscheidenden Beitrag zur Senkung des Darmkrebsrisikos in dieser Risikogruppe leisten kann.	Die zitierten Arbeiten beziehen sich ausschließlich auf Personen aus der Gesamtbevölkerung (d. h. Personen ohne spezifisch erhöhtes KRK-Risiko) und lassen daher keine Aussage darüber zu, wie groß der Screeningeffekt bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko wäre.  Es ergibt sich keine Änderung im Bericht.
9)	Aktuelle Studien, wie die vom Innovationsfonds geförderte FARKOR-Studie, deuten ebenfalls darauf hin, dass die Übertragbarkeit der Erkenntnisse zur Darmkrebsfrüherkennung aus der allgemeinen Bevölkerung auf Personen mit familiärem Risiko wahrscheinlich ist. Bei diesen Personen wurde eine höhere Anzahl an fortgeschrittenen Adenomen festgestellt, vergleichbar mit älteren Personen ohne familiäres Risiko [14]. Die Entfernung von Polypen bei Personen mit familiärem Risiko könnte demnach ähnliche präventive Effekte haben wie bei der Allgemeinbevölkerung.	Aus der Prävalenz von fortgeschrittenen Adenomen bei Personen mit familiärem KRK-Risiko allein lassen sich keine Erkenntnisse zum Nutzen und Schaden eines KRK-Screenings in dieser Personengruppe ableiten. Dieser Punkt wurde auch im Rahmen der mündlichen Erörterung des Vorberichts diskutiert. Es gilt das in Zeile 1) Gesagte.  Es ergibt sich keine Änderung im Bericht.

Tabelle 35: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
10)	Vor dem Hintergrund der aufgeführten Evidenz sowie den gesellschaftlichen Zielen, die sowohl im europäischen als auch im nationalen Krebsplan festgehalten sind, halten wir es für notwendig, dass der G-BA die Einführung einer Vorsorgekoloskopie für Personen mit familiärem Darmkrebsrisiko bereits ab dem 40. Lebensjahr oder 10 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie prüft. Diese Maßnahme sollte wissenschaftlich begleitet und regelmäßig evaluiert werden, um den Nutzen dieser erweiterten Früherkennungsstrategie weiter zu belegen.	Siehe Zeile 3)  Konsequenz: Spezifizierung des Berichts in den Kapiteln 6 und 7
<b>Mansmann, Ulrich</b> <b>Siebert, Uwe</b> <b>Sroczynski, Gaby</b>		
11)	<p>Die FARKOR Studie berichtet für die Zielpopulation von Personen mit familiärem Darmkrebsrisiko unter 50 Jahre in Bayern alters- und geschlechtsspezifische Prävalenzen von Adenomen, fortgeschrittenen Adenomen und invasiven Darmkrebs und somit (Teil-) Erkenntnisse für Teilziel 2b. Weitere Informationen werden bezüglich Nebenwirkungen der Darmkrebsfrüherkennungsuntersuchung in der Zielpopulation mit familiärem Risiko unter 50 Jahre geliefert.</p> <p>(...)</p> <p>Ab Seite 40 werden zwar die Erkenntnisse aus der FARKOR Studie „eingeordnet“ zu den Erkenntnissen aus der Nutzenbewertung des IQWiG Berichts, aber nicht weiter berücksichtigt für die Bewertung in Teilziel 2. Ein direkter Einbezug der Modellierungsstudie in Teilziel 2 wäre wünschenswert gewesen.</p> <p>(...)</p>	<p><b>Thema: FARKOR-Modellierungsstudie</b>  <b>Argument: Die FARKOR-Modellierungsstudie hätte in Teilziel 2 berücksichtigt werden sollen.</b></p> <p>Zur Übertragbarkeitsbewertung können die Ergebnisse der FARKOR-Modellierungsstudie keine Erkenntnisse beisteuern: Da die Modellierung basierend auf den Daten der FARKOR-Studie ausschließlich die Gruppe der unter 50-Jährigen mit familiärer Vorbelastung untersucht, erlaubt sie keine Schlüsse zur Übertragbarkeit von Erkenntnissen zur Darmkrebsfrüherkennung in der Gesamtbevölkerung von mindestens 50 Jahren auf Personen unter 50 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko. Sie liefert dementsprechend keine Antworten auf die im Rahmen von Teilziel 2 gestellten Fragen. Aus diesem Grund wird die FARKOR-Modellierungsstudie in Teilziel 2 nicht berücksichtigt.</p> <p>Es ergibt sich keine Änderung im Bericht.</p>

Tabelle 35: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>6. (S. 43, letzter Absatz)  Zitat: „Auch von Modellierungsstudien ist nicht zu erwarten, dass sie die Erkenntnisse zum Nutzen und Schaden einer Darmkrebsfrüherkennung bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem KRK-Risiko gegenüber der vorliegenden Bewertung erweitern. <b>In Modellierungsstudien müssen zu sämtlichen Aspekten der Darmkrebsfrüherkennung Modellannahmen gemacht werden</b> – so auch zu den Aspekten, die Gegenstand der vorliegenden Bewertung waren. <b>Modellierungsstudien müssen z. B. hinsichtlich des natürlichen Verlaufs des KRK bei Personen mit familiärem KRK-Risiko mangels geeigneter Daten mit Annahmen arbeiten; häufig wird dabei die „Polyp Age Shift“-Hypothese vorausgesetzt [30,37,42-46], im Zuge dessen die altersspezifische Inzidenz für Adenome und KRK für die Gesamtbevölkerung lediglich mit einem Faktor multipliziert werden (siehe z. B. [42]; auch in der Modellierung im Rahmen der FARKOR-Studie wurde dieses Vorgehen gewählt [37]).“</b></p> <p><u>Anmerkung:</u>  Gerade die Modellierungsstudie in FARKOR kann ergänzende Informationen zu den in diesem IQWiG Bericht berichteten Erkenntnislücken liefern sowohl für die Entwicklung der KRK-Erkrankung in der Zielpopulation von Personen mit familiärem KRK-Risiko im Alter unter 50 Jahre in Deutschland als auch zu dem Verhältnis von Schaden zu Nutzen eines potenziellen KRK-Screenings mit iFOBT oder Koloskopie bei unterschiedlichem Startalter (und Intervall für iFOBT).</p> <p>(...)</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass in der Modellierung in FARKOR Prävalenzdaten für Adenome und fortgeschrittene Adenome herangezogen wurden, um die Progressionswahrscheinlichkeit zu kalibrieren und die Modellierung Schaden- und Nutzenaspekte evaluiert für die Zielpopulation von Personen in Deutschland mit familiärem KRK-Risiko, sollte die in FARKOR durchgeführte Modellierung Berücksichtigung finden insbesondere für Teilziel 2 b.</p>	

Tabelle 35: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
12)	<p>Im Gegensatz zu internationalen Modellierungen (wie die im IQWiG Bericht zitierten) wurde in der Modellierung in FARKOR die sequenzielle Entwicklung von Gesund über Adenome und fortgeschrittene Adenome zu invasivem Krebs <b>nicht</b> wie im IQWiG-Bericht berichtet wurde durch Annahmen modelliert (Zitat IQWiG Bericht) „die altersspezifische Inzidenz für Adenome und KRK für die Gesamtbevölkerung lediglich mit einem Faktor multipliziert werden (siehe z. B. [42]; auch in der Modellierung im Rahmen der FARKOR-Studie wurde dieses Vorgehen gewählt [37]).“ modelliert.</p> <p>Es wurde anhand der in der FARKOR-Studie gefundenen alters- und geschlechtsspezifischen Häufigkeiten von Adenomen und fortgeschrittenen Adenomen die Progressionswahrscheinlichkeiten im Modell so angepasst, dass das Modell die alters- und geschlechtsspezifischen Adenom- und fortgeschrittene Adenom-Häufigkeiten wiedergibt.</p> <p>Im nächsten Schritt wurde dann die Progression von fortgeschrittenen Adenomen zum invasiven KRK an die alters- und geschlechtsspezifischen KRK-Inzidenzen in der Gesamtbevölkerung kalibriert. Dabei wurden diese KRK-Inzidenzen der Gesamtbevölkerung altersspezifisch mit einem relativen KRK-Risiko für Individuen mit familiärem KRK-Risiko im Vergleich zur Bevölkerung mit durchschnittlichem KRK-Risiko adjustiert (Relatives Risiko von 2,2 [95% Konfidenzintervall: 1,74;2,70] für unter 40-Jährige, von 2,01 [95% Konfidenzintervall: 1,71;2,33] für 45–49-Jährige und von 1,18 [95% Konfidenzintervall: 0,99;1,39] für über 50-Jährige (Hemminki et al. 2001).</p> <p>In der FARKOR-Studie wurde in der Zielpopulation mit familiärem Risiko eine KRK-Häufigkeit von 0,6% in der Altersgruppe 41-50 Jahre gefunden. Im Vergleich dazu wurde für die Gesamtbevölkerung im Jahres-Bericht 2018 des Früherkennungsprogramms in Deutschland eine Häufigkeit von 0,4% in der Altersgruppe 55-59 Jahre berichtet. Somit ist der Ansatz der altersspezifischen Adjustierung plausibel und valide und keine Annahme.</p>	<p><b>Thema: FARKOR-Modellierungsstudie</b></p> <p><b>Argument: Es wurden in der FARKOR-Modellierungsstudie nicht zu sämtlichen Aspekten Modellannahmen gemacht.</b></p> <p>Die in der Stellungnahme (und detaillierter im Evaluationsbericht [37]) beschriebene Methodik der Kalibrierung ist mit dem Begriff der Modellannahme aus Sicht der Stellungnehmenden nicht präzise beschrieben. Die Aussagen zu Modellierungsstudien in der Einordnung des Arbeitsergebnisses (Kapitel 6) wurden im Abschlussbericht daher spezifiziert. Gleichwohl beinhaltet die Modellierung bezüglich mehrerer relevanter Aspekte Annahmen: In der FARKOR-Modellierungsstudie wurde zwar die Übergangswahrscheinlichkeit von Adenomen zu fortgeschrittenen Adenomen wie in der Stellungnahme beschrieben anhand der Daten aus der FARKOR-Studie zur Prävalenz von Adenomen und fortgeschrittenen Adenomen kalibriert. Die Übergangswahrscheinlichkeit von fortgeschrittenen Adenomen zu KRK allerdings wurde nicht anhand von Daten aus der FARKOR-Studie angepasst, sondern anhand von Daten, die für die Gesamtbevölkerung gelten – so heißt es im Evaluationsbericht zur FARKOR-Studie (Teil 2: Gesundheitsökonomische Evaluation) [37]: „Im zweiten Schritt der Kalibrierung erfolgte eine Anpassung der Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Karzinoms aus fortgeschrittenen</p>

Tabelle 35: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>Im Übrigen ist der Satz „Zitat <b>In Modellierungsstudien müssen zu sämtlichen Aspekten der Darmkrebsfrüherkennung Modellannahmen gemacht werden</b>“ irreführend und nicht korrekt. In einer Modellierungsstudie werden evidenzbasierte Daten aus unterschiedlichen Quellen verlinkt, um eine Aussage über patientenrelevante Endpunkte treffen zu können. Wenn keine direkten Daten vorliegen (z. B. Progressionswahrscheinlichkeit von fortgeschrittenen Adenomen zu KRK), können Beobachtungsdaten für die Kalibrierung dieser Parameter herangezogen werden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der gesamte Absatz sollte umformuliert werden, da die Art der Formulierung nahelegt, dass alle Modellierungen ausschließlich mit Annahmen anstelle von evidenzbasierten Daten arbeiten (z.B. Zitat <b>In Modellierungsstudien müssen zu sämtlichen Aspekten der Darmkrebsfrüherkennung Modellannahmen gemacht werden</b>).</p> <p>Die Aussage zur Modellierung in FARKOR (Zitat „...<b>auch in der Modellierung im Rahmen der FARKOR-Studie wurde dieses Vorgehen gewählt</b> [37]).“) ist nicht korrekt und sollte revidiert werden.</p>	<p>Adenomen basierend auf der alters- und geschlechtsspezifischen KRK-Inzidenz in Deutschland aus dem Jahr 2001 vor Einführung des Darmkrebsfrüherkennungsprogramms (19). Diese Inzidenz wurde mit dem relativen KRK-Risiko für Individuen mit familiärem KRK-Risiko im Vergleich zur Bevölkerung mit durchschnittlichem KRK-Risiko adjustiert (Relatives Risiko von 2,2 [95% Konfidenzintervall: 1,74; 2,70] für unter 40-Jährige, von 2,01 [95% Konfidenzintervall: 1,71; 2,33] für 45–49-Jährige und von 1,18 [95% Konfidenzintervall: 0,99; 1,39] für über 50-Jährige“. Dies spiegelt die Annahme wider, dass aus der KRK-Inzidenz der Gesamtbevölkerung Informationen über die alters- und geschlechtsspezifische KRK-Inzidenz bei Personen mit familiärem KRK-Risiko unter 50 Jahren abgeleitet werden können.</p> <p>Annahmen wurden in der FARKOR-Studie – zumindest implizit – auch hinsichtlich weiterer Aspekte gemacht [37]: So wurden für die Testgüte des iFOBT und der Koloskopie oder für die Komplikationen infolge einer Koloskopie Daten für die Gesamtbevölkerung zugrunde gelegt (unter der impliziten Annahme, dass diese Daten auch für Personen mit familiärem KRK-Risiko unter 50 Jahren gelten).</p> <p>Konsequenz: Spezifizierung des Berichts in Kapitel 6</p>

Tabelle 35: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
13)	<p><b>Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)</b></p> <p>Der vorliegende IQWiG Bericht zur Bewertung von Schaden- und Nutzenaspekten einer Darmkrebsfrüherkennung bei Personen mit familiärem Darmkrebsrisiko bereits bei einem Alter unter 50 Jahre schließt für diese Forschungsfrage (Teilziel 1) ausschließlich vergleichende Interventionsstudien, die die gesamte Screeningkette abdecken, ein. Dies ist evidenzbasierter Standard. Jedoch war diese Forschungsfrage bereits in zwei vorherigen IQWiG Nutzenbewertungen aufgrund nicht vorliegender vergleichender Interventionsstudien (RCTs, Kohortenstudien) in dieser Studienpopulation unbefriedigend bzw. nicht beantwortbar.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wurde zusätzlich ein alternativer Bewertungsweg - nämlich die <b>systematische und evidenzgestützte Beantwortung der Frage, ob Erkenntnisse zum Nutzen einer Darmkrebsfrüherkennung in der Gesamtbevölkerung bei Personen ab 50 Jahre auf die Gruppe der Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko übertragen werden können</b> - gewählt. Hierzu wurde bewertet, ob die <b>Adenom-Karzinom-Sequenz, die Erkennbarkeit von Adenomen, die Behandelbarkeit von Karzinomen und das Auftreten von Komplikationen bei endoskopischen Vorsorgeuntersuchungen in den beiden Personengruppen vergleichbar sind</b> (Teilziele 2a-d):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Teilziel 2a: Effekte einer Darmkrebsfrüherkennung in vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette</li> <li>▪ Teilziel 2b: Erkenntnisse zum (natürlichen) Verlauf des KRK</li> <li>▪ Teilziel 2c: Daten zur diagnostischen Güte und zu direkten (Neben-)Wirkungen der etablierten Screeningtests</li> <li>▪ Teilziel 2d: Daten zur Darmkrebsbehandlung bei Personen mit familiärem KRK-Risiko</li> </ul> <p>Es wurde für Teilziele 2b bis 2d bewertet, <b>inwiefern Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko mit Personen aus der Gesamtbevölkerung von mindestens 50 Jahren hinsichtlich des betrachteten Aspekts vergleichbar sind. Dabei musste zu allen für den Übertragbarkeitsaspekt relevanten Teilaspekten aussagekräftige Evidenz vorliegen, die jeweils für Übertragbarkeit spricht.</b></p>	<p><b>Thema: FARKOR-Modellierungsstudie und Progressionsgeschwindigkeit</b></p> <p><b>Argument: Im Rahmen der FARKOR-Modellierungsstudie ließen sich unterschiedliche Annahmen bez. der Progressionsgeschwindigkeit untersuchen.</b></p> <p>Aus den in Zeile 12) beschriebenen Gründen wäre eine Untersuchung unterschiedlicher Progressionswahrscheinlichkeiten hinsichtlich ihrer Auswirkung auf Nutzen und Schaden des KRK-Screenings nicht aussagekräftig für die Zwecke der Übertragbarkeitsbewertung im vorliegenden Bericht; sie wäre zudem auch nicht ausreichend, um einen Nutzen oder Schaden des KRK-Screenings zu bewerten.</p> <p>Es ergibt sich keine Änderung im Bericht.</p>

Tabelle 35: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>Dieser Ansatz ist zwar begrüßenswert, aber auch sehr komplex. Gerade hier sind evidenzbasierte entscheidungsanalytische Modellierungsstudien (wie beispielweise die entscheidungsanalytische Modellierungsstudie in FARKOR) wertvoll und können helfen, basierend auf dem natürlichen Verlauf der Erkrankung und der gesundheitlichen Konsequenzen einschließlich Nutzen und Schaden von Interventionen wie unterschiedliche Darmkrebsfrüherkennungsuntersuchungen mittels iFOBT oder Koloskopie im zeitlichen Verlauf eines Lebens in dieser Zielpopulation mit familiärem Darmkrebsrisiko zu untersuchen. Vorteil solcher entscheidungsanalytischer Modellierungsstudien ist es, dass Teilaspekte wie beispielsweise die Progressionswahrscheinlichkeit von Präkanzerosen variiert und die Konsequenzen hinsichtlich des Schadens und Nutzens einer Darmkrebsfrüherkennung untersucht werden kann.</p> <p>(...)</p> <p>Ergänzende Informationen zu Langzeitnutzen und Langzeitschaden verschiedener Darmkrebsfrüherkennungsuntersuchungen mit unterschiedlicher unterer Altersgrenze und unterschiedlichen Intervallen in der Zielpopulation mit familiärem KRK-Risiko im Vergleich zu keinem Screening in diesem Alter wird durch die Modellierungsstudie geliefert. Dabei nutzt die Modellierung die Prävalenzdaten zu Adenomen und fortgeschrittenen Adenomen aus FARKOR für die Simulation des natürlichen Erkrankungsverlaufs.</p> <p>(...)</p> <p>In dieser Modellierungsstudie könnte man auch unterschiedliche Progressionswahrscheinlichkeiten untersuchen hinsichtlich Ihrer Auswirkung auf Schaden und Nutzen der Screeningstrategien, die in der FARKOR-Modellierungsstudie untersucht wurden.</p> <p>(...)</p>	

Tabelle 35: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Zusätzlich wäre es mit dieser Modellierung möglich, Unsicherheiten bzgl. der Schaden-Nutzen Balance bei unterschiedlichen Progressionswahrscheinlichkeiten (welches im IQWiG Bericht auf Seite 36 Absatz 2 erörtert wird) zu untersuchen.	
14)	Die Erkenntnisse aus der Modellierung bzgl. Schaden und Nutzen eines Screenings auf KRK für die Zielpopulation mit familiärem Risiko unter 50 Jahre könnten ergänzende Informationen zu Teilziel 1 liefern.	<p><b>Thema: FARKOR-Modellierungsstudie</b>  <b>Argument: Die FARKOR-Modellierungsstudie sollte ergänzend in Teilziel 1 berücksichtigt werden.</b></p> <p>Modellierungen beruhen nur zum Teil auf empirischen Daten und können nicht insgesamt als empirische Evidenz gelten, sodass Ergebnisse aus Modellierungen höchstens eine sehr geringe Ergebnissicherheit aufweisen. Aus diesem Grund wurden in Teilziel 1 nur vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette (RCTs sowie quasirandomisierte kontrollierte Studien und prospektive vergleichende Kohortenstudien mit adäquater Confounderkontrolle) berücksichtigt.</p> <p>In gewissen Datensituationen können die Ergebnisse einer Modellierungsstudie die Ableitung der Beleglage unterstützen. Da für eine Bewertung des Nutzens und Schadens einer Darmkrebsfrüherkennung im Vergleich zu keiner spezifischen Darmkrebsfrüherkennung bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko (Teilziel 1) keine relevante Evidenz identifiziert wurde, stellte sich die Frage einer ergänzenden Berücksichtigung der Ergebnisse der FARKOR-Modellierungsstudie nicht. Dies war zu Projektbeginn auf Basis der Vorabrecherche so erwartet worden.</p> <p>Es ergibt sich keine Änderung im Bericht.</p>

Tabelle 35: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
15)	<p>S. 21</p> <p><b>Hinsichtlich der meisten Zielgrößen zum natürlichen Verlauf</b>, zu denen aus Henrikson 2015 Daten vorlagen, <b>sprechen die Ergebnisse zwar für Übertragbarkeit von Erkenntnissen zum natürlichen Verlauf</b>. Hinsichtlich wesentlicher Zielgrößen, die den Verlauf der Darmkrebsentstehung beschreiben, <b>fehlten Daten – hier sind vor allem das Entartungsrisiko, die Progressionsgeschwindigkeit von Präkanzerosen und die mit Präkanzerosen und Karzinomen verbundenen Symptome zu nennen</b>. Das Fehlen von Daten zu diesen Aspekten ist für die Gesamtbewertung des natürlichen Verlaufs von Bedeutung: Eine höhere Progressionsgeschwindigkeit bei Personen mit familiärem KRK-Risiko würde z. B. die präklinische Phase (d. h. die Phase, in der Präkanzerosen entdeckt und entfernt werden können; in der Literatur auch als Sojourn Time bezeichnet) im schlimmsten Fall dermaßen reduzieren, dass Präkanzerosen und / oder KRK möglicherweise häufiger nicht rechtzeitig erkannt werden als bei Personen ohne Risiko. <b>Aus diesem Grund sprechen die Ergebnisse insgesamt weder für noch gegen Übertragbarkeit von Erkenntnissen zum natürlichen Verlauf in der Gesamtbevölkerung von mindestens 50 Jahren auf Personen unter 50 Jahren mit familiärem KRK-Risiko.</b></p> <p>Anmerkung: Die Ergebnisse von FARKOR bzgl. Prävalenz unter 50 Jahre bei Personen mit familiärem Darmkrebsrisiko zeigen eine höhere Prävalenz an fortgeschrittenen Adenomen und invasivem Darmkrebs im Vergleich zu Personen, die am Darmkrebsfrüherkennungsprogramm teilnahmen (Gesamtbevölkerung Alter 50-59 Jahre) Daten aus dem Jahresbericht der Darmkrebsfrüherkennung 2018. Die Präkanzerosen waren durch das Screening im früheren Alter identifizierbar. Das Argument, dass Personen mit familiärem Risiko ggfs. eine so hohe Progressionswahrscheinlichkeit haben könnten, dass das Screening nicht rechtzeitig Präkanzerosen/KRK identifizieren könnte ist zwar nicht falsch.</p> <p>(...)</p>	<p><b>Thema: Progressionsgeschwindigkeit; Vergleich mit Personen mit Lynch-Syndrom</b></p> <p><b>Argumente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Die angeblich im Vorbericht aufgestellte Behauptung, aufgrund einer schnelleren Progression ließen sich im Screening keine Vorstufen entdecken, ist falsch.</b></li> <li>▪ <b>Wenn bei Personen mit einer schnelleren Progression der Nutzen eines Screenings durch engere Screeningintervalle sichergestellt werden kann, so ließe sich dies in gleicher Weise bei Personen mit familiärem KRK-Risiko bewerkstelligen.</b></li> </ul> <p>Die Stellungnehmenden weisen zu Recht darauf hin, dass einer höheren Progressionsgeschwindigkeit durch engere Screeningintervalle begegnet werden kann. Im Bericht wird dieser Zusammenhang differenziert dargestellt (siehe Kapitel 6 „Einordnung des Arbeitsergebnisses“). Im Vorbericht wurde dabei nicht die Behauptung aufgestellt, dass eine bei Personen mit familiärem Risiko möglicherweise höhere Progressionsgeschwindigkeit dazu führt, dass im Rahmen eines Screenings keine Vorstufen rechtzeitig detektiert werden können. Stattdessen wird im Vorbericht darauf verwiesen, dass eine höhere Progressionsgeschwindigkeit dazu führen könnte, dass die Nutzen-Schaden-Relation des KRK-Screenings bei Personen mit familiärem KRK-Risiko ungünstiger ist als in der Gesamtbevölkerung: Eine Reduzierung von Screeningintervallen wäre eine mögliche Reaktion auf eine höhere Progressionsgeschwindigkeit, jedoch würde dies die Nutzen-Schaden-Relation verändern (z. B indem dies – wie im</p>

Tabelle 35: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>Die Annahme, dass bei Personen mit familiärem Darmkrebsrisiko eine so hohe Progressionswahrscheinlichkeit vorliegen könnte, dass diese Personen nicht identifiziert werden könnten im Screening (und somit ein Screening nicht effektiv ist) ist vor dem Hintergrund, dass diese Personengruppe ein geringeres Risiko an Darmkrebs zu erkranken haben als beispielsweise Personen mit HNPCC, die ab dem 25. Lebensjahr einmal pro Jahr eine Vorsorgeuntersuchung mit Koloskopie bekommen, nicht plausibel.</p>	<p>Vorbericht in Kapitel 6 ausgeführt – insgesamt häufigere Koloskopien und damit einhergehend mehr unerwünschte Ereignisse zur Folge hätte).</p> <p>Die Ausführungen in der Stellungnahme zu Personen mit Lynch-Syndrom (HNPCC) werden folgendermaßen verstanden: Wenn bei Personen mit einer schnelleren Progression der Nutzen eines Screenings durch engere Screeningintervalle sichergestellt werden kann, so ließe sich dies in gleicher Weise bei Personen mit einer im Vergleich zum Lynch-Syndrom geringeren Progressionsgeschwindigkeit bewerkstelligen (d. h. bei Personen mit familiärem KRK-Risiko).</p> <p>Hierzu ist anzumerken, dass unklar (und angesichts der unterschiedlichen Erkrankungsmerkmale sogar fraglich) ist, ob Zusammenhänge, die bei Personen mit Lynch-Syndrom beobachtbar sind, auf Personen mit familiärem KRK-Risiko übertragbar sind. Darüber hinaus bezieht sich die Bewertung der Übertragbarkeit auf die Nutzen-Schaden-Relation des derzeitigen KRK-Screenings in der Gesamtbevölkerung – diese kann von einer Veränderung der Screeningintervalle beeinflusst sein (s. o.). Dass eine Verkürzung des Screeningintervalls als mögliche Änderung der Intervention erwogen wird, um ihren Nutzen sicherstellen zu können, weist vielmehr darauf hin, dass möglicherweise gerade keine Übertragbarkeit von der Gesamtbevölkerung auf Personen mit familiärem KRK-Risiko gegeben ist.</p> <p>Es ergibt sich keine Änderung im Bericht.</p>

Tabelle 35: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
16)	<p>Aber die Identifikation durch eine Früherkennung ist letztlich von den optimalen Konstellationen eines Screenings bezüglich Screeningintervall und untere Altersgrenze (sowie von der Testgüte des Screeningtests) abhängig. Auch hierzu sind Modellierungsstudien hilfreich, um die optimale Screeningstrategie zu identifizieren. In FARKOR wurde eine solche Modellierungsstudie durchgeführt, um Nutzen und Schaden verschiedenen Screeningstrategien mit unterschiedlicher unterer Altersgrenze und unterschiedlichen Intervallen zu evaluieren und die Schaden-Nutzenverhältnisse gegenüberstellen.</p>	<p><b>Thema: Screeningintervalle und untere Altersgrenze</b>  <b>Argument: Die FARKOR-Modellierungsstudie lässt Aussagen zu optimalen Screeningintervallen und zur optimalen unteren Altersgrenze zu.</b></p> <p>Die Untersuchung von „optimalen Konstellationen eines Screenings bezüglich Screeningintervall und untere Altersgrenze“ war nicht Gegenstand des vorliegenden Berichts. Zudem gilt aus den in Zeile 12) beschriebenen Gründen, dass die beschriebene Untersuchung nicht aussagekräftig für die Zwecke der Übertragbarkeitsbewertung im vorliegenden Bericht wäre und sie auch nicht ausreichend wäre, um einen Nutzen oder Schaden des KRK-Screenings zu bewerten.</p> <p>Es ergibt sich keine Änderung im Bericht.</p>

Tabelle 35: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
17)	<p>Vor dem Hintergrund, dass für Teilziel 2a die Übertragbarkeit der Evidenz für Personen unter 50 Jahre mit familiärem Risiko angezweifelt wird, da aus Teilziel 2b (und d) für Personen unter 50 Jahre mit familiärem Risiko keine Evidenz für eine Übertragbarkeit gefunden wurde sind die Ergebnisse aus FARKOR essenziell. In FARKOR wurde für Personen deutlich unter 50 Jahre mit familiärem Risiko eine Häufigkeit von Adenomen und fortgeschrittenen Adenomen gefunden, die ähnlich hoch war wie bei Personen ohne familiäres Risiko mit 50 Jahren. Geht man davon aus, dass das bevölkerungsweite Screening ab 50 Jahren Nutzen bringt, so ist zu bedenken, dass das entsprechende Risiko für inzidenten Darmkrebs von Personen mit erhöhtem Risiko bereits früher erreicht wird und der Startzeitpunkt des Screenings für diese Menschen vorgezogen werden sollte. Die Aussagen aus FARKOR komplementieren die Aussagen aus den Studien des eingeschlossenen systematischen Reviews, da in den Studien des Reviews ältere Personen eingeschlossen wurden. Eine Prävalenz von Adenomen im früheren Alter ist u. a. auch auf eine schnellere Entwicklung (höhere Progression) zurückzuführen. In FARKOR konnte jedoch auch gezeigt werden, dass 3,3% und 5,9% der fortgeschrittenen Adenome im Alter von 25-40 und 41-50 Jahren vorlagen. Somit war Häufigkeit fortgeschrittener Adenome bei Personen unter 50 Jahre in der FARKOR-Studie, die mit familiärem Darmkrebsrisiko diagnostiziert wurden, ähnlich hoch wie bei Personen in der Gesamtbevölkerung in der Altersgruppe 55-59 Jahre (Jahresbericht Darmkrebsscreening 2018). Diese Ergebnisse unterstützen die „Polyp Age Shift“-Hypothese (Seite 36 im IQWiG Bericht). Die in FARKOR gefundenen Darmkrebsfälle waren bei ausschließlich bei Personen im Alter von 41-50 Jahren gefunden worden. Die KRK-Häufigkeit lag bei 0,6% und liegt im Vergleich zu Personen in der Gesamtbevölkerung in der Altersgruppe 55-59 Jahre (Jahresbericht Darmkrebsscreening 2018) höher, welches eine schnellere Progression (zumindest in den jüngeren Jahren bis Alter 50 Jahre) vermuten lässt.</p>	<p><b>Thema: Die FARKOR-Studie und die aus ihr ableitbaren Erkenntnisse zur Progressionsgeschwindigkeit</b>  <b>Argument: Die Daten der FARKOR-Studie sprechen für die Polyp-Age-Shift-Hypothese und für eine bei Personen mit familiärem KRK-Risiko erhöhte Progressionsgeschwindigkeit.</b></p> <p>Die Daten aus der FARKOR-Studie werden von den Stellungnehmenden zugleich als Indiz für eine höhere Progressionsgeschwindigkeit bei Personen mit familiärem Risiko (im Vergleich zur Gesamtbevölkerung) als auch als Indiz für die Richtigkeit der „Polyp Age Shift“-Hypothese gewertet. Begründet wird dies mit der zeitlichen Vorverlagerung des Risikos für Adenome und fortgeschrittene Adenome bei Personen mit familiärem Risiko im Vergleich zur Gesamtbevölkerung und einer laut Stellungnahme höheren Prävalenz von KRK bei Personen mit familiärem Risiko im Alter von 41-50 Jahren als bei Personen aus der Gesamtbevölkerung im Alter von 55-59 Jahren.</p> <p>Hierzu ist anzumerken, dass weder die zeitliche Vorverlagerung des Risikos für Adenome und fortgeschrittene Adenome bei Personen mit familiärem Risiko noch die postulierte höhere KRK-Prävalenz bei Personen mit familiärem Risiko als Hinweis auf eine höhere Progressionsgeschwindigkeit zu werten sind. Aus dem Vergleich der altersgruppenspezifischen KRK-Prävalenz und Adenom-Prävalenz bei Personen mit familiärem Risiko und bei Personen aus der Gesamtbevölkerung lassen sich keine zuverlässigen Erkenntnisse zur Progressionsgeschwindigkeit</p>

Tabelle 35: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		<p>ableiten – entsprechend haben die Stellungnehmenden dies auch als bloße Vermutung formuliert. Unterschiede, die ein solcher Vergleich hinsichtlich der Prävalenz möglicherweise erkennen lässt, könnten auf andere Faktoren als auf eine unterschiedliche Progressionsgeschwindigkeit zurückgehen, da es sich um den Vergleich zweier unterschiedlich gebildeter Studienkohorten handelt und unklar ist, inwiefern sich beide Kohorten hinsichtlich möglicher Confounder unterscheiden. Allein aus diesem Grund spräche eine höhere KRK-Prävalenz bei Personen mit familiärem Risiko in jüngeren Altersgruppen im Vergleich zu Personen aus der Gesamtbevölkerung in höheren Altersgruppen nicht für eine höhere Progressionsgeschwindigkeit.</p> <p>Darüber hinaus liegen der erwähnten KRK-Prävalenz von 0,6 % in der FARKOR-Studie lediglich 4 Personen mit diagnostizierten KRK zugrunde (2 Personen in der Altersgruppe 40 bis 45 Jahre, 2 Personen in der Altersgruppe 45 bis 50 Jahre). Aufgrund der sehr wenigen Fälle ist die erwähnte KRK-Prävalenz von 0,6 % mit großer Unsicherheit behaftet und die Behauptung einer höheren KRK-Prävalenz als in der Gesamtbevölkerung (im Alter von 55-59 Jahren) fraglich.</p> <p>Insgesamt liegen zwar Daten zu einzelnen Aspekten des natürlichen Verlaufs des KRK bei Personen mit familiärem Risiko vor (siehe Abschnitt 4.4 im Abschlussbericht), jedoch keine Daten, die den natürlichen Verlauf des KRK in dieser Population umfassend beschreiben.</p> <p>Es ergibt sich keine Änderung im Bericht.</p>

Tabelle 35: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
18)	<p><b>Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)</b></p> <p>4.4 (S.19, letzter Satz)</p> <p><i>Hinsichtlich anderer relevanter Zielgrößen, die den natürlichen Verlauf der Darmkrebsentstehung beschreiben, lagen keine Daten vor (siehe Tabelle 6).</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Es muss Tabelle 3 heißen (S. 21)</p>	<p>Im Abschlussbericht wurde der fehlerhafte Verweis korrigiert.</p>

## A5 Literatur

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71(3): 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
2. Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland für 2019/2020 [online]. 2023 [Zugriff: 29.01.2024]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_2023.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile).
3. Lin JS, Perdue LA, Henrikson NB et al. Screening for Colorectal Cancer; An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force; Report No.: 20-05271-EF-1. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2021.
4. Crockett SD, Nagtegaal ID. Terminology, Molecular Features, Epidemiology, and Management of Serrated Colorectal Neoplasia. *Gastroenterology* 2019; 157(4): 949-966 e944. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.06.041>.
5. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988; 319(9): 525-532. <https://doi.org/10.1056/NEJM198809013190901>.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme; (oKFE-Richtlinie/oKFE-RL); in der Fassung vom 19. Juli 2018; zuletzt geändert am 12. Mai 2023 [online]. 2023. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3189/oKFE-RL-2023-05-12-iK-2023-07-07.pdf>.
7. Leitlinienprogramm Onkologie. S3 Leitlinie Kolorektales Karzinom; Langversion 2.1.; AWMF-Registernummer: 021/007OL [online]. 2019 [Zugriff: 30.01.2024]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-007OLI\\_S3\\_Kolorektales-Karzinom-KRK\\_2019-01-abgelaufen.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-007OLI_S3_Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01-abgelaufen.pdf).
8. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(1): 29-42. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30555-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30555-6).
9. Messmann H. Kolorektales Karzinom. In: Messmann H (Ed). *Klinische Gastroenterologie*. 2021. S. 509-555.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bewertung des Nutzens einer Früherkennungsuntersuchung für Personen unter 55 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko; Abschlussbericht [online]. 2013 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/s11-01\\_abschlussbericht\\_fruherkennungsuntersuchung-bei-familiaerem-darm.pdf](https://www.iqwig.de/download/s11-01_abschlussbericht_fruherkennungsuntersuchung-bei-familiaerem-darm.pdf).
11. Roos VH, Mangas-Sanjuan C, Rodriguez-Girondo M et al. Effects of Family History on Relative and Absolute Risks for Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17(13): 2657-2667 e2659. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.09.007>.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Darmkrebsfrüherkennung bei Personen unter 55 Jahren mit familiärem Risiko; Aktualisierung; Rapid Report [online]. 2018 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/s17-01\\_fruherkennung-bei-familiaerem-darmkrebsrisiko-aktualisierung\\_rapid-report\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/s17-01_fruherkennung-bei-familiaerem-darmkrebsrisiko-aktualisierung_rapid-report_v1-0.pdf).
13. Schoen RE, Razzak A, Yu KJ et al. Incidence and Mortality of Colorectal Cancer in Individuals With a Family History of Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2015; 149(6): 1438-1445.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.055>.
14. Henrikson NB, Webber EM, Goddard KA et al. Family history and the natural history of colorectal cancer; systematic review. *Genet Med* 2015; 17(9): 702-712. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.188>.
15. Hoffmeister M, Schmitz S, Karmrodt E et al. Male sex and smoking have a larger impact on the prevalence of colorectal neoplasia than family history of colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8(10): 870-876. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.07.004>.
16. Wark PA, Wu K, van 't Veer P et al. Family history of colorectal cancer: a determinant of advanced adenoma stage or adenoma multiplicity? *Int J Cancer* 2009; 125(2): 413-420. <https://doi.org/10.1002/ijc.24288>.
17. Hemminki K, Santi I, Weires M et al. Tumor location and patient characteristics of colon and rectal adenocarcinomas in relation to survival and TNM classes. *BMC Cancer* 2010; 10: 688. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-688>.
18. Clinical and pathological analyses of patients with a family history of colorectal cancer. Registry Committee, Japanese Research Society for Cancer of the Colon and Rectum. *Jpn J Clin Oncol* 1993; 23(6): 342-349.
19. Bass AJ, Meyerhardt JA, Chan JA et al. Family history and survival after colorectal cancer diagnosis. *Cancer* 2008; 112(6): 1222-1229. <https://doi.org/10.1002/cncr.23294>.

20. Kao PS, Lin JK, Wang HS et al. The impact of family history on the outcome of patients with colorectal cancer in a veterans' hospital. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24(11): 1249-1254. <https://doi.org/10.1007/s00384-009-0774-3>.
21. Zell JA, Honda J, Ziogas A, Anton-Culver H. Survival after colorectal cancer diagnosis is associated with colorectal cancer family history. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(11): 3134-3140. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0587>.
22. Cha JM, Lee JI, Joo KR et al. First-degree relatives of colorectal cancer patients are likely to show advanced colorectal neoplasia despite a negative fecal immunochemical test. *Digestion* 2012; 86(4): 283-287. <https://doi.org/10.1159/000341738>.
23. Cubiella J, Castro I, Hernandez V et al. Diagnostic accuracy of fecal immunochemical test in average- and familial-risk colorectal cancer screening. *United European Gastroenterology Journal* 2014; 2(6): 522-529. <https://doi.org/10.1177/2050640614553285>.
24. Jung YS, Lee J, Lee HA, Moon CM. Interval Cancer Rate and Diagnostic Performance of Fecal Immunochemical Test According to Family History of Colorectal Cancer. *J Clin Med* 2020; 9(10). <https://doi.org/10.3390/jcm9103302>.
25. Ng SC, Ching JY, Chan V et al. Diagnostic accuracy of faecal immunochemical test for screening individuals with a family history of colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38(7): 835-841. <https://doi.org/10.1111/apt.12446>.
26. Jung YS, Lee J, Lee HA, Moon CM. Interval Cancer Rate and Diagnostic Performance of Fecal Immunochemical Test According to Family History of Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Medicine* 2020; 9(10). <https://doi.org/10.3390/jcm9103302>.
27. Narayani KR, Narayani RI. Influence of Colorectal Cancer Risk Factors on Predictive Value of a Positive Multitarget Stool DNA Test. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2023. <https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000001884>.
28. Cubiella J, Castro I, Hernandez V et al. Diagnostic accuracy of fecal immunochemical test in average- and familial-risk colorectal cancer screening. *United European Gastroenterology Journal* 2014; 2(6): 522-529. <https://doi.org/10.1177/2050640614553285>.
29. Wong MC, Tsoi KK, Ng SS et al. A comparison of the acceptance of immunochemical faecal occult blood test and colonoscopy in colorectal cancer screening: a prospective study among Chinese. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32(1): 74-82. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04312.x>.
30. Hilsden RJ, Dube C, Heitman SJ et al. The association of colonoscopy quality indicators with the detection of screen-relevant lesions, adverse events, and postcolonoscopy cancers in an asymptomatic Canadian colorectal cancer screening population. *Gastrointestinal Endoscopy* 2015; 82(5): 887-894. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2015.03.1914>.

31. Ramsey SD, Burke W, Pinsky L et al. Family history assessment to detect increased risk for colorectal cancer: Conceptual considerations and a preliminary economic analysis. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2005; 14(11): 2494-2500. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.Epi-05-0418>.
32. Baronas VA, Arif AA, Bhang E et al. Symptom Burden and Time from Symptom Onset to Cancer Diagnosis in Patients with Early-Onset Colorectal Cancer: A Multicenter Retrospective Analysis. *Curr Oncol* 2024; 31(4): 2133-2144. <https://doi.org/10.3390/curroncol31040158>.
33. Mauri G, Sartore-Bianchi A, Russo AG et al. Early-onset colorectal cancer in young individuals. *Mol Oncol* 2019; 13(2): 109-131. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12417>.
34. Li PW, Li SY, Chen JM et al. Association between family history and prognosis of patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Translational Cancer Research* 2022; 11(1). <https://doi.org/10.21037/tcr-21-1546>.
35. Crispin A, Rehms R, Hoffmann S et al. Vorsorge bei familiärem Risiko für das kolorektale Karzinom; Evaluation des Programms FARKOR zur Sekundärprävention kolorektaler Karzinome bei 25- bis 50-Jährigen. *Dtsch Arztebl* 2023; 120(46): 786-792.
36. Rehms R, Hoffmann S, Lindörfer D et al. Vorsorge bei familiärem Risiko für das kolorektale Karzinom (KRK); Evaluationsbericht Teil 1: Epidemiologische Evaluation [online]. 2023 [Zugriff: 18.07.24]. URL: [https://innovationsfonds.g-ba.de/downloads/beschluss-dokumente/380/2023-02-23\\_FARKOR\\_Evaluationsbericht.pdf](https://innovationsfonds.g-ba.de/downloads/beschluss-dokumente/380/2023-02-23_FARKOR_Evaluationsbericht.pdf).
37. Sroczyński G, Hallsson LR, Mühlberger N et al. Vorsorge bei familiärem Risiko für das kolorektale Karzinom (KRK); Evaluationsbericht Teil 2: Gesundheitsökonomische Evaluation [online]. 2023 [Zugriff: 18.08.2024]. URL: [https://innovationsfonds.g-ba.de/downloads/beschluss-dokumente/380/2023-02-23\\_FARKOR\\_Evaluationsbericht.pdf](https://innovationsfonds.g-ba.de/downloads/beschluss-dokumente/380/2023-02-23_FARKOR_Evaluationsbericht.pdf).
38. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss gemäß § 92b Absatz 3 SGB V zum abgeschlossenen Projekt FARKOR (01NVF17026) [online]. 2023 [Zugriff: 18.07.2024]. URL: [https://innovationsfonds.g-ba.de/downloads/beschluss-dokumente/378/2023-02-23\\_FARKOR.pdf](https://innovationsfonds.g-ba.de/downloads/beschluss-dokumente/378/2023-02-23_FARKOR.pdf).
39. Sroczyński G, Hallsson LR, Mühlberger N et al. Long-term benefits and harms of early colorectal cancer screening in German individuals with familial cancer risk. *Int J Cancer* 2024; 154(3): 516-529. <https://doi.org/10.1002/ijc.34747>.
40. Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EA et al. Model parameter estimation and uncertainty; a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-6. *Value Health* 2012; 15(6): 835-842. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2012.04.014>.
41. Brozek JL, Canelo-Aybar C, Akl EA et al. GRADE Guidelines 30; the GRADE approach to assessing the certainty of modeled evidence-An overview in the context of health decision-making. *J Clin Epidemiol* 2021; 129: 138-150. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.09.018>.

42. Dillon M, Flander L, Buchanan DD et al. Family history-based colorectal cancer screening in Australia: A modelling study of the costs, benefits, and harms of different participation scenarios. *PLoS Med* 2018; 15(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002630>.
43. Naber SK, Kuntz KM, Henrikson NB et al. Cost Effectiveness of Age-Specific Screening Intervals for People With Family Histories of Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2018; 154(1). <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.09.021>.
44. Ouakrim DA, Boussioutas A, Lockett T et al. Cost-effectiveness of family history-based colorectal cancer screening in Australia. *BMC Cancer* 2014; 14. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-261>.
45. Ramsey SD, Wilschut J, Boer R, van Ballegooijen M. A Decision-Analytic Evaluation of the Cost-Effectiveness of Family History-Based Colorectal Cancer Screening Programs. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(8): 1861-1869. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.185>.
46. Wilschut JA, Steyerberg EW, van Leerdam ME et al. How Much Colonoscopy Screening Should Be Recommended to Individuals With Various Degrees of Family History of Colorectal Cancer? *Cancer* 2011; 117(18): 4166-4174. <https://doi.org/10.1002/cncr.26009>.
47. Knudsen AB, Rutter CM, Peterse EFP et al. Colorectal Cancer Screening; An Updated Modeling Study for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2021; 325(19): 1998-2011. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.5746>.
48. Knudsen AB, Rutter CM, Peterse EFP et al. Colorectal Cancer Screening; An Updated Decision Analysis for the U.S. Preventive Services Task Force; Technical Report. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2021.
49. National Institute for Medical Research Development. Implementation of a population-level colonoscopic screening in first-degree relatives of colorectal cancer patients in Golestan province of Iran: Feasibility and Effectiveness [online]. 2019 [Zugriff: 05.06.2024]. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20120225009124N3>.
50. Bretthauer M, Loberg M, Wieszczy P et al. Effect of Colonoscopy Screening on Risks of Colorectal Cancer and Related Death. *N Engl J Med* 2022; 387(17): 1547-1556. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208375>.
51. Palsson B. [Screening for colorectal cancer nationally instituted in Sweden]. *Lakartidningen* 2023; 120.
52. Statistics Sweden. Multi-generation register 2016; A description of content and quality; Population and Welfare, Background Facts 2017:2 [online]. 2017 [Zugriff: 22.10.2024]. URL: [https://www.scb.se/contentassets/95935956ea2b4fa9bcaab51afa259981/ov9999\\_2016a01\\_br\\_be96br1702eng.pdf](https://www.scb.se/contentassets/95935956ea2b4fa9bcaab51afa259981/ov9999_2016a01_br_be96br1702eng.pdf).

53. The National Board of Health and Welfare. Statistical registers production and quality National Cancer Register [online]. 2023 [Zugriff: 22.10.2024]. URL: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/dokument-webb/ovrigt/production-and-quality-can.pdf>.
54. Tian Y, Kharazmi E, Sundquist K et al. Familial colorectal cancer risk in half siblings and siblings: nationwide cohort study. *BMJ* 2019; 364: l803. <https://doi.org/10.1136/bmj.l803>.
55. Tian Y, Kharazmi E, Brenner H et al. Importance of Family History of Colorectal Carcinoma In Situ Versus Invasive Colorectal Cancer: A Nationwide Cohort Study. *J Natl Compr Canc Netw* 2021; 19(11): 1252-1257. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.7004>.
56. Tian Y, Kharazmi E, Brenner H et al. Calculating the Starting Age for Screening in Relatives of Patients With Colorectal Cancer Based on Data From Large Nationwide Data Sets. *Gastroenterology* 2020; 159(1): 159-168 e153. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.063>.
57. 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](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf).
58. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: [https://database.ich.org/sites/default/files/E3\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf).
59. 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>.
60. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N, Group T. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions; the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366. <https://doi.org/10.2105/ajph.94.3.361>.
61. Brookmeyer R. Statistical problems in epidemiologic studies of the natural history of disease. *Environ Health Perspect* 1990; 87: 43-49. <https://doi.org/10.1289/ehp.908743>.
62. Von Elm E, Altman DG, Egger M et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement; guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010>.
63. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: The STARD Initiative. *Ann Intern Med* 2003; 138(1): 40-44. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00010>.
64. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N et al. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. *Res Synth Methods* 2020; 11(5): 617-626. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1425>.

65. Shea BJ, Reeves BC, Wells G et al. AMSTAR 2; a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017; 358: j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>.
66. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
67. 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.
68. Leemis LM, Trivedi KS. A comparison of approximate interval estimators for the Bernoulli parameter. *Am Statistn* 1996; 50(1): 63-68. <https://doi.org/10.2307/2685046>.
69. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW et al. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* 2005; 58(10): 982-990. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2005.02.022>.
70. Chu HT, Cole SR. Bivariate meta-analysis of sensitivity and specificity with sparse data; a generalized linear mixed model approach. *J Clin Epidemiol* 2006; 59(12): 1331-1332. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.06.011>.
71. Menke J. Bivariate Random-effects Meta-analysis of Sensitivity and Specificity with SAS PROC GLIMMIX. *Methods Inf Med* 2010; 49(1): 54-64. <https://doi.org/10.3414/Me09-01-0001>.
72. Partlett C, Takwoingi Y. *Meta-analysis of test accuracy studies in R; A summary of user-written programs and step-by-step guide to using glmer; Version 2.0* [online] [online]. 2021 [Zugriff: 15.09.2023]. URL: [https://methods.cochrane.org/sdt/sites/methods.cochrane.org.sdt/files/public/uploads/r\\_data\\_meta-analysis\\_v2.0.zip](https://methods.cochrane.org/sdt/sites/methods.cochrane.org.sdt/files/public/uploads/r_data_meta-analysis_v2.0.zip).
73. R Core Team. *R; A Language and Environment for Statistical Computing* [online]. 2022 [Zugriff: 15.09.2023]. URL: <https://www.R-project.org/>.
74. Leddin D, Lieberman DA, Tse F et al. Clinical Practice Guideline on Screening for Colorectal Cancer in Individuals With a Family History of Nonhereditary Colorectal Cancer or Adenoma: The Canadian Association of Gastroenterology Banff Consensus. *Gastroenterology* 2018; 155(5): 1325-1347 e1323. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.017>.
75. Shaikat A, Kahi CJ, Burke CA et al. ACG Clinical Guidelines; Colorectal Cancer Screening 2021. *Am J Gastroenterol* 2021; 116(3): 458-479. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001122>.

76. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1303-1310.  
<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.04.014>.
77. Goldkuhle M, Jakob T, Kreuzberger N, Skoetz N. „Übertragbarkeit“ Ist GRADE die Lösung? *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes* 2019; 140: 52-57.  
<https://doi.org/10.1016/j.zefq.2019.02.001>.
78. Ma W, Wang M, Wang K et al. Age at Initiation of Lower Gastrointestinal Endoscopy and Colorectal Cancer Risk Among US Women. *JAMA Oncology* 2022; 8(7): 986-993.  
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.0883>.
79. 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.
80. 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: 17.04.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/chapter04-tech-supplonlinepdfv64-final-200224>.
81. Haynes RB, Wilczynski NL. Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of diagnosis from Medline: analytical survey. *BMJ* 2004; 328(7447): 1040.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.38068.557998.EE>.

## A6 Studienlisten

### A6.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. de Klerk CM, Vendrig LM, Bossuyt PM, Dekker E. Participant-Related Risk Factors for False-Positive and False-Negative Fecal Immunochemical Tests in Colorectal Cancer Screening: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2018; 113(12): 1778-1787. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0212-7>.
2. Leddin D, Lieberman DA, Tse F et al. Clinical Practice Guideline on Screening for Colorectal Cancer in Individuals With a Family History of Nonhereditary Colorectal Cancer or Adenoma: The Canadian Association of Gastroenterology Banff Consensus. *Gastroenterology* 2018; 155(5): 1325-1347 e1323. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.017>.
3. Lin JS, Perdue LA, Henrikson NB et al. Screening for Colorectal Cancer; An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force; Report No.: 20-05271-EF-1. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2021.
4. Shaikat A, Kahi CJ, Burke CA et al. ACG Clinical Guidelines; Colorectal Cancer Screening 2021. *Am J Gastroenterol* 2021; 116(3): 458-479. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001122>.

### A6.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen zum Thema aus der bibliografischen Recherche

#### Schritt A: Recherche nach vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko und bei Personen aus der Gesamtbevölkerung (Teilziele 1 und 2a)

##### **Nicht E3 (Vergleich)**

1. Winter JM, Cornthwaite KJ, Young GP et al. FIT for purpose: study protocol for a randomized controlled trial to personalize surveillance colonoscopy for individuals at elevated risk of colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2023; 38(1): 201. <https://doi.org/10.1007/s00384-023-04493-8>.

##### **Nicht E5 (Studientyp)**

1. Dong X, Du L, Luo Z et al. Combining fecal immunochemical testing and questionnaire-based risk assessment in selecting participants for colonoscopy screening in the Chinese National Colorectal Cancer Screening Programs: A population-based cohort study. *PLoS Medicine / Public Library of Science* 2024; 21(2): e1004340. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004340>.
2. Ma W, Wang M, Wang K et al. Age at Initiation of Lower Gastrointestinal Endoscopy and Colorectal Cancer Risk Among US Women. *JAMA Oncology* 2022; 8(7): 986-993. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.0883>.

3. Warren Andersen S, Blot WJ, Lipworth L et al. Association of Race and Socioeconomic Status With Colorectal Cancer Screening, Colorectal Cancer Risk, and Mortality in Southern US Adults. *JAMA Network Open* 2019; 2(12): e1917995.

<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.17995>.

**Schritt B: Recherche nach systematischen Übersichten zum natürlichen Verlauf, zur diagnostischen Güte und zu Nebenwirkungen von Screeningtests und zur Darmkrebsbehandlung (Teilziele 2b bis 2d)**

***Nicht D1 (Population diagnostische Güte)***

1. Leddin D, Lieberman DA, Tse F et al. Clinical Practice Guideline on Screening for Colorectal Cancer in Individuals With a Family History of Nonhereditary Colorectal Cancer or Adenoma: The Canadian Association of Gastroenterology Banff Consensus. *Gastroenterology* 2018; 155(5): 1325-1347.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.017>.

2. Lin JS, Perdue LA, Henrikson NB et al. Screening for Colorectal Cancer: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force [online]. 2021 [Zugriff: 10.06.2024]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/es202/pdf/>.

3. Lin JS, Piper MA, Perdue LA et al. Screening for Colorectal Cancer: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force [online]. 2016 [Zugriff: 10.06.2024]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/es135/pdf/>.

4. Shaikat A, Kahi CJ, Burke CA et al. ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021. *Am J Gastroenterol* 2021; 116(3): 458-479. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001122>.

5. Wilkinson AN, Lieberman D, Leontiadis GI et al. Colorectal cancer screening for patients with a family history of colorectal cancer or adenomas. *Can Fam Physician* 2019; 65(11): 784-789.

***Nicht N1 (Population natürlicher Verlauf)***

1. Li D, Hu F, Wang F et al. Prevalence of pathological germline mutations of hMLH1 and hMSH2 genes in colorectal cancer. *PLoS One* 2013; 8(3): e51240. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051240>.

2. Tong GX, Chai J, Cheng J et al. Diagnostic value of rectal bleeding in predicting colorectal cancer: a systematic review. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(2): 1015-1021. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.2.1015>.

3. Zhang R, Qin W, Xu GL et al. A meta-analysis of the prevalence of somatic mutations in the hMLH1 and hMSH2 genes in colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2012; 14(3): e80-e89. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2011.02858.x>.

**Nicht D4 (Endpunkte diagnostische Güte)**

1. Win AK, Hopper JL, Jenkins MA. Association between monoallelic MUTYH mutation and colorectal cancer risk: a meta-regression analysis. *Fam Cancer* 2011; 10(1): 1-9. <https://doi.org/10.1007/s10689-010-9399-5>.

**Nicht E5 (Studientyp)**

1. Arditi C, Peytremann-Bridevaux I, Burnand B et al. Appropriateness of colonoscopy in Europe (EPAGE II). Screening for colorectal cancer. *Endoscopy* 2009; 41(3): 200-208. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1119626>.
2. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Screening strategies for colorectal cancer: systematic review and recommendations [online]. 2001 [Zugriff: 10.06.2024]. URL: <https://canadiantaskforce.ca/wp-content/uploads/2016/09/2001-colorectal-cancer-systematic-review-and-recommendations-en.pdf>.
3. Li P, Li S, Chen J et al. Association between family history and prognosis of patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Translational Cancer Research* 2022; 11(1): 124-133. <https://doi.org/10.21037/tcr-21-1546>.
4. McLeod RS. Screening strategies for colorectal cancer: a systematic review of the evidence. *Can J Gastroenterol* 2001; 15(10): 647-660. <https://doi.org/10.1155/2001/284746>.
5. Monahan KJ, Bradshaw N, Dolwani S et al. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG). *Gut* 2020; 69(3): 411-444. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319915>.
6. Tanadi C, Tandarto K, Stella MM et al. Colorectal Cancer Screening Guidelines for Average-Risk and High-Risk Individuals: A Systematic Review. *Rom J Intern Med* 2023; 62(2): 101-123. <https://doi.org/10.2478/rjim-2023-0038>.
7. Wilschut JA, Habbema JD, Ramsey SD et al. Increased risk of adenomas in individuals with a family history of colorectal cancer: results of a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2010; 21(12): 2287-2293. <https://doi.org/10.1007/s10552-010-9654-y>.

**Nicht E8 (Vollpublikation verfügbar)**

1. Medical Services Advisory Committee. Faecal occult blood testing for population health screening [online]. 2004 [Zugriff: 11.06.2024]. URL: <https://database.inahta.org/article/4214>.

**Nicht E7 (Publikationssprache)**

1. Unidad de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias. [Efficacy of colorectal cancer (CRC) screening in asymptomatic first degree relatives of patients with CRC or adenomas. Genetic tests] [online]. 2005 [Zugriff: 11.06.2024]. URL: <https://database.inahta.org/article/5499>.

## **Schritt C: Recherche nach Primärstudien zur diagnostischen Güte und zu Nebenwirkungen von Screeningtests (Teilziel 2c)**

### ***Nicht D1 (Population)***

1. Ruffin MT, Normolle DP, Eveleigh MJ et al. Rectal mucosal quantitative galactose oxidase-Schiff reaction as an early detection biomarker for colorectal cancer: comparison to fecal occult stool blood test. *Cancer Biomarkers: Section A of Disease Markers* 2010; 8(2): 109-112. <https://doi.org/10.3233/cbm-2011-0206>.

### ***Nicht D2 (Indextext)***

1. Narayani KR, Narayani RI. Influence of Colorectal Cancer Risk Factors on Predictive Value of a Positive Multitarget Stool DNA Test. *J Clin Gastroenterol* 2023. <https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000001884>.

### ***Nicht D4 (Endpunkte)***

1. Rabeneck L, Tinmouth JM, Paszat LF et al. Ontario's ColonCancerCheck: results from canada's first province-wide colorectal cancer screening program. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23(3): 508-515. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.Epi-13-0956>.

### ***Nicht D5 (Studientyp)***

1. Hilsden RJ, Dube C, Heitman SJ et al. The association of colonoscopy quality indicators with the detection of screen-relevant lesions, adverse events, and postcolonoscopy cancers in an asymptomatic Canadian colorectal cancer screening population. *Gastrointest Endosc* 2015; 82(5): 887-894. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2015.03.1914>.

## **Schritt C: Recherche nach Primärstudien zur Darmkrebsbehandlung (Teilziel 2d)**

### ***Nicht B1 (Population)***

1. Shaiq HD, Aziz SA, Rangreze IR et al. Comparative efficacy of 5flourouracil/calcium leucovorine versus 5flourouracil/calcium leucovorine plus oxaliplatin in the adjuvant treatment of colonic carcinoma in Kashmir. *South Asian Journal of Cancer* 2013; 2(2): 72-79. <https://doi.org/10.4103/2278-330x.110494>.

### ***Nicht B4 (Endpunkte)***

1. Jansson-Knodell CL, Foster NR, Sargent DJ et al. Family history of colorectal cancer and its impact on survival in patients with resected stage III colon cancer: results from NCCTG Trial N0147 (Alliance). *J Gastrointest Oncol* 2017; 8(1): 1-11. <https://doi.org/10.21037/jgo.2016.12.13>.

## A7 Bewertung der Qualität der SÜ Henrikson 2015

Die Bewertung der Qualität der Ergebnisse der SÜ Henrikson 2015 erfolgte nach an AMSTAR 2.

Tabelle 36: Bewertung der Qualität der Ergebnisse zur systematischen Übersicht Henrikson 2015 anhand von AMSTAR 2

Item	Bewertung
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	yes
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	no
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	yes
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	partial yes
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	yes
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	no
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	yes
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	partial yes
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	no
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	no
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	0
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or the other evidence synthesis?	0
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting / discussing the results of the review?	yes
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation, for and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	no
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	0
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	yes
<b>Rating overall confidence in the results of the review</b>	<b>low</b>

## A8 Suchstrategien

### A8.1 Bibliografische Datenbanken

#### Projektvorbereitende Suche nach systematischen Übersichten

##### 1. MEDLINE

*Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to December 01, 2023

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [79] – High specificity strategy

#	Searches
1	exp Colorectal Neoplasms/
2	((colorectal* or rectal* or colon* or sigma* or sigmo* or rectum*) adj5 (cancer? or metastas* or carcinom* or neoplas* or malignan* or tumor? or tumour? or adenomatous* or adenocarcinoma* or adenoma* or polyp*)).ab,ti.
3	or/1-2
4	(famil* adj3 histor*).ab,ti.
5	((famil* or sibling* or parent*) adj5 (risk* or aggregation or cancer)).ab,ti.
6	(degree adj3 relative*).ab,ti.
7	or/4-6
8	Surveys and Questionnaires/
9	(questionnaire* or surveillance or survey).ab,ti.
10	exp Colonoscopy/
11	(colonoscop* or sigmoidoscop* or endoscop*).ab,ti.
12	Colonography, Computed Tomographic/
13	(colography or colonography).ab,ti.
14	DNA Mutational Analysis/
15	exp DNA/an
16	chromoscopy.ab,ti.
17	Occult Blood/
18	Guaiac/
19	Reagent Kits, Diagnostic/
20	(stool or fece* or faece* or fecal* or faecal* or blood or occult or bleed* or fob* or guaiac*).ab,ti.
21	immunochemical*.ab,ti.
22	(haemoccult* or hemoccult*).ab,ti.
23	or/8-22
24	and/3,7,23
25	cochrane database of systematic reviews.jn.
26	(search or MEDLINE or systematic review).tw.

#	Searches
27	meta analysis.pt.
28	or/25-27
29	28 not (exp animals/ not humans.sh.)
30	and/24,29
31	30 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
32	../ 31 yr=2018-Current

## 2. International HTA Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	Colorectal Neoplasms[mhe]
2	((colorectal* or rectal* or colon* or sigma* or sigmo* or rectum*) AND (cancer* or metastas* or carcinom* or neoplas* or malignan* or tumor* or tumour* or adenomatous* or adenocarcinoma* or adenoma* or polyp*))
3	#2 OR #1
4	famil* AND histor*
5	(famil* or sibling* or parent*) AND (risk* or aggregation or cancer)
6	degree AND relative*
7	#6 OR #5 OR #4
8	#7 AND #3
9	(*) FROM 2018 TO 2023
10	#9 AND #8

### Schritt A: umfassende Informationsbeschaffung – Suche nach Primärstudien für Teilziel 1 und Teilziel 2a

#### 1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL, 1946 to February 27, 2024

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [80] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2023 revision)

#	Searches
1	exp Colorectal Neoplasms/
2	((colorectal* or rectal* or colon* or sigma* or sigmo* or rectum*) adj5 (cancer? or metastas* or carcinom* or neoplas* or malignan* or tumor? or tumour? or adenomatous* or adenocarcinoma* or adenoma* or polyp*)).ab,ti.
3	or/1-2
4	(famil* adj3 histor*).ab,ti.
5	((famil* or sibling* or parent*) adj5 (risk* or aggregation or cancer)).ab,ti.
6	(degree adj3 relative*).ab,ti.
7	or/4-6
8	exp Colonoscopy/
9	(colonoscop* or sigmoidoscop* or endoscop*).ab,ti.
10	Colonography, Computed Tomographic/
11	(colography or colonography).ab,ti.
12	DNA Mutational Analysis/
13	exp DNA/an
14	chromoscopy.ab,ti.
15	Occult Blood/
16	Guaiac/
17	Reagent Kits, Diagnostic/
18	(stool or fece* or faece* or fecal* or faecal* or blood or occult or bleed* or fob* or guaiac*).ab,ti.
19	immunochemical*.ab,ti.
20	(haemoccult* or hemoccult*).ab,ti.
21	or/8-20
22	exp Randomized controlled Trial/
23	Controlled Clinical Trial.pt.
24	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
25	drug therapy.fs.
26	or/22-25
27	exp animals/ not humans/
28	26 not 27
29	and/3,7,21,28
30	exp cohort studies/ or exp epidemiologic studies/ or exp clinical trial/ or exp evaluation studies as topic/ or exp statistics as topic/
31	((control and (group* or study)) or (time and factors) or program or survey* or ci or cohort or comparative stud* or evaluation studies or follow-up*).mp.
32	or/30-31
33	and/3,7,21,32
34	or/29,33
35	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/

#	Searches
36	hi.fs. or case report.mp.
37	or/35-36
38	34 not 37
39	38 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
40	39 and 20171115:3000.(dt).

## 2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2024 February 27

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Wong [79] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	exp Colon Cancer/
2	exp Rectum Cancer/
3	exp Colorectal Adenoma/
4	exp Colon Polyp/
5	((colorectal* or rectal* or colon* or sigma* or sigmo* or rectum*) adj5 (cancer? or metastas* or carcinom* or neoplas* or malignan* or tumor? or tumour? or adenomatous* or adenocarcinoma* or adenoma* or polyp*)).ab,ti.
6	or/1-5
7	Family history/
8	Hereditary Tumor Syndrome/
9	Familial disease/
10	(famil* adj3 histor*).ab,ti.
11	((famil* or sibling* or parent*) adj5 (risk* or aggregation or cancer)).ab,ti.
12	(degree adj3 relative*).ab,ti.
13	or/7-12
14	exp Colonoscopy/
15	Sigmoidoscopy/
16	(colonoscop* or sigmoidoscop* or endoscop*).ab,ti.
17	computed tomographic colonography/
18	(colography or colonography).ab,ti.
19	DNA determination/
20	DNA/
21	chromoscopy.ab,ti.
22	Occult blood/

#	Searches
23	Occult blood test/
24	(stool or fece* or faece* or fecal* or faecal* or blood or occult or bleed* or fob* or guaiac*).ab,ti.
25	(haemoccult* or hemoccult*).ab,ti.
26	immunochemical*.ab,ti.
27	or/14-26
28	(random* or double-blind*).tw.
29	placebo*.mp.
30	or/28-29
31	and/6,13,27,30
32	31 not medline.cr.
33	32 not (exp animal/ not exp human/)
34	33 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
35	34 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.
36	35 and 20171115:3000.(dc).

### 3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 2 of 12, February 2024

#	Searches
#1	[mh "Colorectal Neoplasms"]
#2	((colorectal* or rectal* or colon* or sigma* or sigmo* or rectum*) NEAR/5 (cancer? or metastas* or carcinom* or neoplas* or malignan* or tumor* or tumour* or adenomatous* or adenocarcinoma* or adenoma* or polyp*)):ti,ab
#3	#1 or #2
#4	(famil* NEAR/3 histor*):ti,ab
#5	((famil* or sibling* or parent*) NEAR/5 (risk* or aggregation or cancer)):ti,ab
#6	(degree NEAR/3 relative*):ti,ab
#7	#4 or #5 or #6
#8	[mh "Colonoscopy"]
#9	(colonoscop* or sigmoidoscop* or endoscop*):ti,ab
#10	[mh ^"Colonography, Computed Tomographic"]
#11	(colography or colonography):ti,ab
#12	[mh ^"DNA Mutational Analysis"]

#	Searches
#13	[mh DNA]
#14	chromoscopy:ti,ab
#15	[mh ^"Occult Blood"]
#16	[mh ^"Guaiac"]
#17	[mh ^"Reagent Kits, Diagnostic"]
#18	(stool or fece* or faece* or fecal* or faecal* or blood or occult or bleed* or fob* or guaiac*):ti,ab
#19	immunochemical*:ti,ab
#20	(haemoccult* or hemoccult*):ti,ab
#21	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20
#22	#3 and #7 and #21
#23	#22 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
#24	#23 not ((language next (afr 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)))
#25	#24 with Publication Year from 2017 to 2024, in Trials

## Schritt B: Fokussierte Informationsbeschaffung – Suche nach systematischen Übersichten für Teilziel 2b bis Teilziel 2d

### 1. MEDLINE

*Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to March 06, 2024

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [79] – High specificity strategy

#	Searches
1	exp Colorectal Neoplasms/
2	((colorectal* or rectal* or colon* or sigma* or sigmo* or rectum*) adj5 (cancer? or metastas* or carcinom* or neoplas* or malignan* or tumor? or tumour? or adenomatous* or adenocarcinoma* or adenoma* or polyp*)).ab,ti.
3	or/1-2
4	(famil* adj3 histor*).ab,ti.
5	((famil* or sibling* or parent*) adj5 (risk* or aggregation or cancer)).ab,ti.
6	(degree adj3 relative*).ab,ti.
7	or/4-6
8	cochrane database of systematic reviews.jn.
9	(search or MEDLINE or systematic review).tw.

#	Searches
10	meta analysis.pt.
11	or/8-10
12	11 not (exp animals/ not humans.sh.)
13	and/3,7,12
14	13 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.

## 2. International HTA Database

*Suchoberfläche: INAHTA*

#	Searches
1	Colorectal Neoplasms[mhe]
2	(colorectal* or rectal* or colon* or sigma* or sigmo* or rectum*) and (cancer* or metastas* or carcinom* or neoplas* or malignan* or tumor* or tumour* or adenomatous* or adenocarcinoma* or adenoma* or polyp*)
3	#2 OR #1
4	famil* and histor*
5	(famil* or sibling* or parent*) and (risk* or aggregation or cancer)
6	degree and relative*
7	#6 OR #5 OR #4
8	#7 AND #3

## Schritt C: Fokussierte Informationsbeschaffung – Suche nach Primärstudien für Teilziel 2c

### 1. MEDLINE

*Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to March 19, 2024

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Diagnosestudien: Haynes [81] – Search strategie yielding highest sensitivity with combinations of terms.

#	Searches
1	exp Colorectal Neoplasms/
2	((colorectal* or rectal* or colon* or sigma* or sigmo* or rectum*) adj5 (cancer? or metastas* or carcinom* or neoplas* or malignan* or tumor? or tumour? or adenomatous* or adenocarcinoma* or adenoma* or polyp*)).ab,ti.
3	or/1-2
4	(famil* adj3 histor*).ab,ti.
5	((famil* or sibling* or parent*) adj5 (risk* or aggregation or cancer)).ab,ti.

#	Searches
6	(degree adj3 relative*).ab,ti.
7	or/4-6
8	exp Colonoscopy/
9	(colonoscop* or sigmoidoscop* or endoscop*).ab,ti.
10	Colonography, Computed Tomographic/
11	(colography or colonography).ab,ti.
12	DNA Mutational Analysis/
13	exp DNA/an
14	chromoscopy.ab,ti.
15	Occult Blood/
16	Guaiac/
17	Reagent Kits, Diagnostic/
18	(stool or fece* or faece* or fecal* or faecal* or blood or occult or bleed* or fob* or guaiac*).ab,ti.
19	immunochemical*.ab,ti.
20	(haemoccult* or hemoccult*).ab,ti.
21	or/8-20
22	Mass Screening/
23	Early Detection of Cancer/
24	screen*.mp.
25	or/22-24
26	(sensitiv: or diagnos:).mp. or di.fs.
27	and/3,7,21,25-26
28	27 not (exp animals/ not humans.sh.)
29	28 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
30	29 and 2009:3000.(dt).

## 2. The Cochrane Library

*Suchoberfläche: Wiley*

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 2 of 12, February 2024

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Diagnosestudien: Haynes [81] – Search strategie yielding highest sensitivity with combinations of terms [adaptiert].

#	Searches
#1	[mh "Colorectal Neoplasms"]
#2	((colorectal* or rectal* or colon* or sigma* or sigmo* or rectum*) NEAR/5 (cancer? or metastas* or carcinom* or neoplas* or malignan* or tumor? or tumour? or adenomatous* or adenocarcinoma* or adenoma* or polyp*)):ti,ab
#3	#1 or #2
#4	(famil* NEAR/3 histor*):ti,ab
#5	((famil* or sibling* or parent*) NEAR/5 (risk* or aggregation or cancer)):ti,ab
#6	(degree NEAR/3 relative*):ti,ab
#7	#4 or #5 or #6
#8	[mh "Colonoscopy"]
#9	(colonoscop* or sigmoidoscop* or endoscop*):ti,ab
#10	[mh ^"Colonography, Computed Tomographic"]
#11	(colography or colonography):ti,ab
#12	[mh ^"DNA Mutational Analysis"]
#13	[mh DNA]
#14	chromoscopy:ti,ab
#15	[mh ^"Occult Blood"]
#16	[mh ^"Guaiaac"]
#17	[mh ^"Reagent Kits, Diagnostic"]
#18	(stool or fece* or faece* or fecal* or faecal* or blood or occult or bleed* or fob* or guaiac*):ti,ab
#19	immunochemical*:ti,ab
#20	(haemoccult* or hemoccult*):ti,ab
#21	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20
#22	[mh ^"Mass Screening"]
#23	[mh ^"Early Detection of Cancer"]
#24	screen*:ti,ab
#25	#22 or #23 or #24
#26	(sensitiv* or diagnos*):ti,ab
#27	MeSH descriptor: [] explode all trees and with qualifier(s): [diagnosis - DI]
#28	#26 or #27
#29	#3 and #7 and #21 and #25 and #28
#30	#29 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
#31	#30 not ((language next (afr 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)))
#32	#31 with Publication Year from 2009 to 2024, in Trials

**Schritt C: Fokussierte Informationsbeschaffung – Suche nach Primärstudien für Teilziel 2d****1. MEDLINE***Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to March 22, 2024

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [80] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)

#	Searches
1	exp Colorectal Neoplasms/
2	((colorectal* or rectal* or colon* or sigma* or sigmo* or rectum*) adj5 (cancer? or metastas* or carcinom* or neoplas* or malignan* or tumor? or tumour? or adenomatous* or adenocarcinoma* or adenoma* or polyp*)).ab,ti.
3	or/1-2
4	(famil* adj3 histor*).ab,ti.
5	((famil* or sibling* or parent*) adj5 (risk* or aggregation or cancer)).ab,ti.
6	(degree adj3 relative*).ab,ti.
7	or/4-6
8	exp Randomized Controlled Trial/
9	Controlled Clinical Trial.pt.
10	(randomized or placebo or randomly).ab.
11	Clinical Trials as Topic/
12	trial.ti.
13	or/8-12
14	exp Animals/ not Humans/
15	13 not 14
16	and/3,7,15
17	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
18	hi.fs. or case report.mp.
19	or/17-18
20	16 not 19
21	20 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
22	21 and 2010:3000.(dp).

## 2. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 2 of 12, February 2024

#	Searches
#1	[mh "Colorectal Neoplasms"]
#2	((colorectal* or rectal* or colon* or sigma* or sigmo* or rectum*) NEAR/5 (cancer? or metastas* or carcinom* or neoplas* or malignan* or tumor? or tumour? or adenomatous* or adenocarcinoma* or adenoma* or polyp*)):ti,ab
#3	#1 or #2
#4	(famil* NEAR/3 histor*):ti,ab
#5	((famil* or sibling* or parent*) NEAR/5 (risk* or aggregation or cancer)):ti,ab
#6	(degree NEAR/3 relative*):ti,ab
#7	#4 or #5 or #6
#8	#3 and #7
#9	#8 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
#10	#9 not ((language next (afr 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)))
#11	#10 with Publication Year from 2010 to 2024, in Trials

### A8.2 Studienregister

#### Schritt A: umfassende Informationsbeschaffung – Suche nach Primärstudien für Teilziel 1 und Teilziel 2a

##### 1. ClinicalTrials.gov

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

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

Suchstrategie
( family OR familiar OR familial OR sibling OR first degree ) [Other terms] AND ( colorectal cancer OR rectal cancer OR colon cancer OR sigmoid colon OR rectosigmoid OR rectum cancer ) [Condition/disease] AND ( colonoscopy OR sigmoidoscopy OR endoscopy OR colography OR colonography OR chromoscopy OR stool OR blood OR occult OR bleed OR fob OR guaiac OR immunochemical OR haemoccult OR hemoccult ) [Intervention/treatment]

## 2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

### **Anbieter: World Health Organization**

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

<b>Suchstrategie</b>
(colorectal OR rectal OR colon OR sigmoid colon OR rectosigmoid OR rectum) AND (famil* OR sibling OR first degree)

## Schritt C: Fokussierte Informationsbeschaffung – Suche nach Primärstudien für Teilziel 2c und Teilziel d

### 1. ClinicalTrials.gov

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

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

<b>Suchstrategie</b>
colorectal cancer OR rectal cancer OR colon cancer OR sigmoid colon OR rectosigmoid OR rectum cancer [Condition/disease] AND family OR sibling OR first degree [Other terms] / Study Results: With results

## 2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

### **Anbieter: World Health Organization**

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

<b>Suchstrategie</b>
(colorectal OR rectal OR colon OR sigmoid colon OR rectosigmoid OR rectum) AND (famil* OR sibling OR first degree) / With results only

## A9 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
Hüneburg, Robert	ja	ja	ja	ja	nein	nein	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?