

IQWiG-Berichte – Nr. 617

**Darmkrebsfrüherkennung bei
Personen unter 55 Jahren mit
familiärem Risiko –
Aktualisierung**

Rapid Report

Auftrag: S17-01
Version: 1.0
Stand: 24.04.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Darmkrebsfrüherkennung bei Personen unter 55 Jahren mit familiärem Risiko –
Aktualisierung

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

26.10.2017

Interne Auftragsnummer:

S17-01

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Mareike Kracht
- Tatjana Hermanns
- Julia Kreis
- Fabian Lotz
- Christoph Mosch
- Ulrike Paschen

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

Kernaussage

Fragestellung

Das Ziel dieses Berichtes ist es zu untersuchen, ob sich Änderungen gegenüber dem Fazit des Abschlussberichts S11-01 [1] hinsichtlich der Teilziele B, C und D ergeben haben. Alle drei Teilziele dienen der Bewertung des patientenrelevanten Nutzens einer Darmkrebsfrüherkennungsuntersuchung bei Personen unter 55 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko. Die Aktualisierung der Bewertung erfolgt auf Basis der Literatur, die im Rahmen der Aktualisierungsrecherche identifiziert werden soll.

Teilziel B: Bewertung der diagnostischen Güte anamnestischer Instrumente

Im Rahmen von Teilziel B wird untersucht, wie zuverlässig (das heißt mit welcher diagnostischen Güte) anamnestische Instrumente, die im Rahmen eines Screenings eingesetzt werden könnten, Personen mit erhöhtem Risiko aufgrund einer positiven Familienanamnese innerhalb der Normalbevölkerung identifizieren.

Teilziel C: Vergleichende Nutzenbewertung umfassender Screeningstrategien unter Einbeziehung anamnestischer Instrumente

Im Rahmen von Teilziel C soll die Frage beantwortet werden, welchen Nutzen eine Screeningstrategie hat, bei der in der Normalbevölkerung unter 55 Jahren zunächst ein Anamneseinstrument eingesetzt wird, um Personen mit einem erhöhten Risiko aufgrund einer positiven Familienanamnese zu identifizieren, und anschließend Personen mit einem positiven Testergebnis eine Screeningmaßnahme angeboten wird. Dabei interessiert auch, ob sich unterschiedliche Screeningstrategien (z. B. durch den Einsatz unterschiedlicher Anamneseinstrumente) in ihrem Nutzen unterscheiden.

Teilziel D: Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener Screeningmaßnahmen im Rahmen einer Screeningstrategie bei Personen mit erhöhtem Risiko aufgrund einer positiven Familienanamnese

Sollten sich zu Teilziel C keine Studien finden, so soll untersucht werden, welchen Nutzen verschiedene Maßnahmen im Rahmen eines modifizierten Screenings für Personen haben, bei denen bereits ein erhöhtes Risiko aufgrund einer positiven Familienanamnese festgestellt worden ist. Dies bezieht sich auf unterschiedliche Screeningmaßnahmen (insbesondere Koloskopie und FOBT [fäkaler Okkultbluttest]), aber auch auf andere mögliche Unterschiede in den Screeningstrategien (z. B. verschiedene Zeitabstände zwischen den Untersuchungen).

Fazit

Zur Bewertung der diagnostischen Güte anamnestischer Instrumente lagen keine neuen Studien vor. Wie auch schon im Abschlussbericht S11-01 konnten keine Studien eingeschlossen werden für die im Bericht interessierende Altersgruppe der Personen unter 55 Jahren, für schriftliche Befragungsinstrumente oder Instrumente in deutscher Sprache. Gemäß den in den Bericht S11-01 eingeschlossenen Studien weisen anamnestische Interviews zur

Erfassung der Familienanamnese bezüglich Darmkrebs in Altersgruppen, die nicht auf unter 55-Jährige beschränkt waren, eine Spezifität von 94 % beziehungsweise 99 % und eine Sensitivität von 81 % beziehungsweise 53 % auf.

Zum Vergleich von Screeningstrategien, in denen in der Normalbevölkerung ein Anamneseinstrument eingesetzt wird, um Personen unter 55 Jahren mit einem erhöhten Darmkrebsrisiko zu identifizieren, lagen keine RCTs oder prospektive vergleichende Interventionsstudien vor. Der Nutzen oder Schaden von Screeningstrategien unter Einbezug anamnestischer Instrumente bleibt, wie im Abschlussbericht S11-01, aufgrund des Fehlens geeigneter Studien unklar.

Zum Vergleich verschiedener Screeningmaßnahmen bei Personen mit erhöhtem Darmkrebsrisiko aufgrund einer positiven Familienanamnese wurden 2 Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eingeschlossen. Die Ergebnisse zum Vergleich einer Koloskopie mit einem immunologischen fäkalen Okkultbluttest waren nicht verwertbar. Für den Vergleich einer Surveillancekoloskopie nach 6 Jahren mit einer Surveillancekoloskopie nach 3 und nach 6 Jahren wurden Ergebnisse für die Endpunkte Auftreten fortgeschrittener Adenome und Auftreten eines kolorektalen Karzinoms berichtet. Altersstratifizierten Ergebnisse für Personen unter 55 Jahren lagen nicht vor. Es zeigten sich keine Anhaltspunkte für einen Nutzen oder Schaden. Damit bleibt – wie im Abschlussbericht S11-01 – der Nutzen oder Schaden verschiedener Screeningmaßnahmen für Personen mit positiver Familienanamnese unklar, sowohl für die unter 55-Jährigen als auch für andere Altersgruppen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kernaussage	iii
Tabellenverzeichnis	vii
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	3
3 Methoden	4
4 Ergebnisse	8
4.1 Teilziel B	8
4.1.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung	8
4.1.2 Zusammenfassung der Beleglage	8
4.2 Teilziele C und D	8
4.2.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung	8
4.2.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	9
4.2.3 Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunkte	11
4.2.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene.....	12
4.2.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	14
4.2.6 Landkarte der Beleglage.....	15
5 Einordnung des Arbeitsergebnisses	17
6 Fazit	22
Details des Berichts	23
A1 Projektverlauf	23
A2 Details der Methoden	24
A3 Details der Ergebnisse	27
A3.1 Umfassende Informationsbeschaffung für Teilziel B	27
A3.1.1 Primäre Informationsquellen	27
A3.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	29
A3.1.3 Resultierender Studienpool.....	31
A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse.....	32
A3.2 Umfassende Informationsbeschaffung für die Teilziele C und D	32
A3.2.1 Primäre Informationsquellen	32
A3.2.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	34

A3.2.3	Resultierender Studienpool.....	38
A3.2.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse.....	39
A3.3	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien für Teilziel D.....	39
A3.3.1	Studiendesign und Studienpopulationen	39
A3.3.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	44
A3.4	Patientenrelevante Endpunkte für Teilziel D.....	44
A3.4.1	Gesamtüberleben	45
A3.4.2	Krankheitsspezifisches (tumorspezifisches) Überleben	45
A3.4.3	Auftreten des kolorektalen Karzinoms	45
A3.4.4	Auftreten fortgeschrittener Adenome	46
A3.4.5	Direkte und indirekte Schäden aus diagnostischen Untersuchungen	47
A3.4.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	47
A3.4.7	Metaanalysen	47
A3.4.8	Sensitivitätsanalysen.....	47
A3.4.9	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	47
A4	Kommentare.....	48
A4.1	Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten	48
A4.2	Bericht im Vergleich zu Leitlinien.....	48
A5	Literatur	52
A6	Studienlisten	57
A6.1	Liste der eingeschlossenen Studien Teilziel D	57
A6.2	Liste der gesichteten systematischen Übersichten zur Identifizierung von Screeningstudien	57
A6.3	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	58
A6.4	Liste der Schlüsselpublikationen für die Anwendung der „Similar Articles“-Funktion in PubMed	60
A7	Suchstrategien	61
A7.1	Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....	61
A7.2	Suche in Studienregistern für Teilziele B, C und D	70

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Prüf- und Vergleichsintervention (Teilziel C)	4
Tabelle 2: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (Teilziel D)	12
Tabelle 3: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	26
Tabelle 4: Übersicht über Anfragen zu deutschsprachigen Fragebögen zur Familienanamnese	29
Tabelle 5: Übersicht über Autorenanfragen	31
Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente.....	34
Tabelle 7: Randomisierte Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens von Screeningmaßnahmen zum Darmkrebs.....	35
Tabelle 8: Übersicht über Autorenanfragen	37
Tabelle 9: Studienpool der Nutzenbewertung.....	38
Tabelle 10: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse	39
Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Teilziel D)	40
Tabelle 12: Ein- / Ausschlusskriterien für Personen in den Studien (Teilziel D)	41
Tabelle 13: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien.....	42
Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulationen (Teilziel D)	43
Tabelle 15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – nicht randomisierte Studien (Teilziel D)	44
Tabelle 16: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Auftreten eines kolorektalen Karzinoms	45
Tabelle 17: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Auftreten fortgeschrittener Adenome	46
Tabelle 18: Ergebnisse zum Auftreten fortgeschrittener Adenome	46

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion für das Teilziel B	28
Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion für die Teilziele C und D	33

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACG	American College of Gastroenterology
AGA	American Gastroenterological Association
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
ASGE	American Society for Gastrointestinal Endoscopy
COLONFAM	Colorectal Cancer Screening in Familiar-Risk Population
CTFPHC	Canadian Task Force on Preventive Health Care
FACTS	Familial Colorectal Cancer Surveillance
FOBT	Fecal occult Blood Test (fäkaler Okkultbluttest)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gFOBT	guajakbasierter FOBT
iFOBT	immunologischer FOBT
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KRK	kolorektales Karzinom
MSTF	Multi-Society Task Force
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
USPSTF	U.S. Preventive Services Task Force

1 Hintergrund

Zur Früherkennungsuntersuchung für Personen unter 55 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko (ausgenommen hereditäre Erkrankungen) liegt bereits eine Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) vor [1]. Das Krankheitsbild, die Epidemiologie und die Behandlungsmöglichkeiten des kolorektalen Karzinoms (KRK) sowie Untersuchungsverfahren zur Früherkennung wurden bereits im Abschlussbericht S11-01 dargestellt. Zum medizinischen Hintergrund des vorliegenden Auftrags sei daher auf den Abschlussbericht verwiesen [1].

In diesem Rapid Report erfolgte eine Aktualisierung der Ergebnisse für die folgenden Teilziele:

- Teilziel B: Bewertung der diagnostischen Güte anamnestischer Instrumente
- Teilziel C: Vergleichende Nutzenbewertung umfassender Screeningstrategien unter Einbeziehung anamnestischer Instrumente
- Teilziel D: Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener Screeningmaßnahmen im Rahmen einer Screeningstrategie bei Personen mit erhöhtem Risiko aufgrund einer positiven Familienanamnese

Nicht erforderlich gemäß Beschluss zur Beauftragung war eine Aktualisierung zum Teilziel A (Bestimmung des Erkrankungsrisikos bei positiver Familienanamnese), da hierzu hinreichend aussagekräftige Ergebnisse vorlagen.

Fazit des Abschlussberichts S11-01 [1]:

Die vorliegende Bewertung ergab, dass Personen unter 55 Jahren mit einer positiven Familienanamnese für Darmkrebs im Vergleich zu Personen ohne entsprechende positive Familienanamnese im gleichen Alter eine Erhöhung des Erkrankungsrisikos um etwa das 1,7- bis 4,1-Fache aufweisen.

Hinsichtlich der diagnostischen Güte anamnestischer Instrumente konnten für die im Bericht interessierende Altersgruppe der Personen unter 55 Jahren ebenso wenig relevante Studien identifiziert werden wie für schriftliche Befragungsinstrumente oder Instrumente in deutscher Sprache. Anamnestische Interviews zur Erfassung der Familienanamnese bezüglich Darmkrebs wiesen in Altersgruppen, die nicht auf unter 55-Jährige beschränkt waren, eine Spezifität von 94 % beziehungsweise 99 % und eine Sensitivität von 81 % beziehungsweise 53 % auf.

Es konnten weder Ergebnisse aus hochwertigen Studien identifiziert werden, in denen umfassende Screeningstrategien in der Normalbevölkerung unter Einbeziehung anamnestischer Instrumente evaluiert wurden, noch Ergebnisse aus hochwertigen Studien, in denen Screeningmaßnahmen im Rahmen einer Screeningstrategie bei Personen mit erhöhtem Risiko aufgrund einer positiven Familienanamnese evaluiert wurden. Damit

sind der Nutzen und der Schaden eines Darmkrebscreenings für Personen mit positiver Familienanamnese unter 55 Jahren aufgrund des Fehlens geeigneter Studien unklar.

2 Fragestellung

Das Ziel dieses Berichtes ist es zu untersuchen, ob sich Änderungen gegenüber dem Fazit des Abschlussberichts S11-01 [1] hinsichtlich der Teilziele B, C und D ergeben haben. Alle drei Teilziele dienen der Bewertung des patientenrelevanten Nutzens einer Darmkrebsfrüherkennungsuntersuchung bei Personen unter 55 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko. Die Aktualisierung der Bewertung erfolgt auf Basis der Literatur, die im Rahmen der Aktualisierungsrecherche identifiziert werden soll.

Teilziel B: Bewertung der diagnostischen Güte anamnestischer Instrumente

Im Rahmen von Teilziel B wird untersucht, wie zuverlässig (das heißt mit welcher diagnostischen Güte) anamnestische Instrumente, die im Rahmen eines Screenings eingesetzt werden könnten, Personen mit erhöhtem Risiko aufgrund einer positiven Familienanamnese innerhalb der Normalbevölkerung identifizieren.

Teilziel C: Vergleichende Nutzenbewertung umfassender Screeningstrategien unter Einbeziehung anamnestischer Instrumente

Im Rahmen von Teilziel C soll die Frage beantwortet werden, welchen Nutzen eine Screeningstrategie hat, bei der in der Normalbevölkerung unter 55 Jahren zunächst ein Anamneseinstrument eingesetzt wird, um Personen mit einem erhöhten Risiko aufgrund einer positiven Familienanamnese zu identifizieren, und anschließend Personen mit einem positiven Testergebnis eine Screeningmaßnahme angeboten wird. Dabei interessiert auch, ob sich unterschiedliche Screeningstrategien (z. B. durch den Einsatz unterschiedlicher Anamneseinstrumente) in ihrem Nutzen unterscheiden.

Teilziel D: Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener Screeningmaßnahmen im Rahmen einer Screeningstrategie bei Personen mit erhöhtem Risiko aufgrund einer positiven Familienanamnese

Sollten sich zu Teilziel C keine Studien finden, so soll untersucht werden, welchen Nutzen verschiedene Maßnahmen im Rahmen eines modifizierten Screenings für Personen haben, bei denen bereits ein erhöhtes Risiko aufgrund einer positiven Familienanamnese festgestellt worden ist. Dies bezieht sich auf unterschiedliche Screeningmaßnahmen (insbesondere Koloskopie und FOBT [fäkaler Okkultbluttest]), aber auch auf andere mögliche Unterschiede in den Screeningstrategien (z. B. verschiedene Zeitabstände zwischen den Untersuchungen).

3 Methoden

Zu allen Teilzielen sollten in erster Linie für die Zielpopulation Personen unter 55 Jahren betrachtet werden. Für den Fall, dass die Datenlage für diese Altersgruppe nicht ausreichend sein würde oder nur altersgruppenübergreifende Ergebnisse berichtet werden, sollten die Ergebnisse zu anderen Altersgruppen als ergänzende Information dargestellt werden. In diesem Fall wurde eine mögliche Effektmodifikation durch das Alter evaluiert.

Teilziel B: Bewertung der diagnostischen Güte anamnestischer Instrumente

Die Zielpopulation für Teilziel B der Nutzenbewertung bildete die Normalbevölkerung. Die Prüflintervention bildete ein anamnestisches Instrument (z. B. Fragebogen, Interview) zur Feststellung einer positiven Familienanamnese für Darmkrebs. Das anamnestische Instrument musste vordefinierte Fragen beinhalten, davon mindestens 1 zur Feststellung einer positiven Familienanamnese für Darmkrebs. Der Referenztest musste eine Klärung der Verwandtschaftsverhältnisse und eine Feststellung des Darmkrebsstatus aller relevanten Verwandten anhand einer unabhängigen Datenquelle (z. B. Register, Krankenakten) beinhalten. Eingeschlossen wurden Studien (vergleichend oder nicht vergleichend), aus denen sich Gütemaße für die untersuchten anamnestischen Instrumente, gegebenenfalls auch zum Vergleich mehrerer untereinander, ableiten ließen.

Teilziel C: Vergleichende Nutzenbewertung umfassender Screeningstrategien unter Einbeziehung anamnestischer Instrumente

Die Zielpopulation für das Teilziel C der Nutzenbewertung bildete die Normalbevölkerung. Der Nutzen einer Screeningstrategie unter Einbeziehung einer vorgeschalteten Anamnese zur Identifizierung von Personen mit erhöhtem Risiko aufgrund einer positiven Familienanamnese für Darmkrebs kann mittels unterschiedlicher Studiendesigns (vergleichend) bewertet werden. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die jeweilige Prüf- und Vergleichsintervention, wie sie sich in den jeweiligen Studiendesigns darstellen. Eine detaillierte Beschreibung findet sich im Abschlussbericht S11-01 [1].

Tabelle 1: Prüf- und Vergleichsintervention (Teilziel C)

Studiendesign	Prüflintervention	Vergleichsintervention
Erfassung einer Wechselwirkung ^a	Anamnese und Screeningmaßnahme	Anamnese und keine Screeningmaßnahme
prospektive kontrollierte Interventionsstudie zur Evaluation einer anamnestischen Strategie	Anamnese mit nachgeschalteter Screeningmaßnahme in Abhängigkeit vom Anamneseergebnis	keine Anamnese und keine Screeningmaßnahme
prospektive kontrollierte Interventionsstudie zur vergleichenden Evaluation anamnestischer Instrumente	Anamnese 1 mit nachgeschalteter Screeningmaßnahme in Abhängigkeit vom Anamneseergebnis	Anamnese 2 mit nachgeschalteter Screeningmaßnahme in Abhängigkeit vom Anamneseergebnis
a: Erfassung einer möglichen Wechselwirkung durch den Vergleich des Effekts des Screenings in Abhängigkeit vom Anamneseergebnis		

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Gesamtüberleben,
- krankheitsspezifisches (tumorspezifisches) Überleben,
- Auftreten des kolorektalen Karzinoms,
- Auftreten fortgeschrittener Adenome,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie psychosoziale Aspekte,
- Schäden, die sich direkt und indirekt aus der Befragung ergeben, einschließlich der Konsequenzen aus falschen anamnestischen Befunden und Überdiagnosen (z. B. Stigmatisierung / Etikettierung / Beunruhigung, unnötige Koloskopien) und
- Schäden, die sich direkt und indirekt aus nachfolgenden diagnostischen Untersuchungen (z. B. Koloskopien) ergeben, einschließlich der Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen.

Subjektive Endpunkte (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität) wurden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (z. B. validierten Skalen) erfasst wurden.

Es sollten randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) eingeschlossen werden. In dem Fall, dass die auf randomisierten kontrollierten Studien basierende Datenlage nicht hinreichend sein würde, um den patientenrelevanten Nutzen und Schaden mit ausreichender Ergebnissicherheit schätzen zu können (z. B. kleine Fallzahl, wenige Ereignisse [geringe Präzision], hohes Verzerrungspotenzial), sollten gegebenenfalls auch verfügbare eindeutig prospektive, jedoch nicht randomisierte Interventionsstudien mit zeitlich parallelen Kontrollgruppen herangezogen werden, sofern das Problem einer möglichen Strukturungleichheit (unfairer Vergleich) der Beobachtungsgruppen adäquat in der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt wurde. Solche Studien können zwar die Aussage von aggregierten Ergebnissen aus qualitativ belastbaren RCTs in der Regel nicht qualitativ ändern, diese aber gegebenenfalls bestärken. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

Teilziel D: Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener Screeningmaßnahmen im Rahmen einer Screeningstrategie bei Personen mit erhöhtem Risiko aufgrund einer positiven Familienanamnese

Die Zielpopulation für das Teilziel D der Nutzenbewertung bildeten Personen mit positiver Familienanamnese für Darmkrebs. Die Prüflintervention bildete eine Screeningmaßnahme zur Früherkennung von Darmkrebs. Als Vergleichsintervention galt keine oder eine andere Screeningmaßnahme (z. B. Koloskopie, Sigmoidoskopie, FOBT; unterschiedliche Zeitabstände).

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Gesamtüberleben,
- krankheitsspezifisches (tumorspezifisches) Überleben,

- Auftreten des kolorektalen Karzinoms,
- Auftreten fortgeschrittener Adenome,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie psychosoziale Aspekte und
- direkte und indirekte Schäden aus diagnostischen Untersuchungen (z. B. Koloskopien) einschließlich der Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen.

Subjektive Endpunkte (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität) wurden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (z. B. Skalen) erfasst wurden.

Es sollten randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) eingeschlossen werden. In dem Fall, dass die auf randomisierten kontrollierten Studien basierende Datenlage nicht hinreichend sein würde, um den patientenrelevanten Nutzen und Schaden mit ausreichender Ergebnis-sicherheit schätzen zu können (z. B. kleine Fallzahl, wenige Ereignisse [geringe Präzision], hohes Verzerrungspotenzial), sollten gegebenenfalls auch verfügbare eindeutig prospektive, jedoch nicht randomisierte Interventionsstudien mit zeitlich parallelen Kontrollgruppen herangezogen werden, sofern das Problem einer möglichen Strukturungleichheit (unfairer Vergleich) der Beobachtungsgruppen adäquat in der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt wurde. Solche Studien können zwar die Aussage von aggregierten Ergebnissen aus qualitativ belastbaren RCTs in der Regel nicht qualitativ ändern, diese aber gegebenenfalls bestärken. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung. Im Unterschied zu den Studien für Teilziel C, in denen die gesamte Screeningkette abgebildet wird, können die für Teilziel D zu betrachtenden Studien lediglich indirekt Evidenz für den Nutzen der hier interessierenden Screeningstrategie liefern. Voraussetzung dafür ist, dass 1. entsprechende Screeningmaßnahmen bei Personen mit erhöhtem Risiko aufgrund einer positiven Familienanamnese einen Effekt hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte erzielen und 2. ein anamnestisches Instrument identifiziert werden konnte, mit dem zuverlässig Personen identifiziert werden, die den Einschlusskriterien dieser Studien entsprechen (sogenanntes Linked-Evidence-Konzept [2,3]).

Für alle Teilziele wurde eine systematische Literaturrecherche nach Primärliteratur in den Datenbanken MEDLINE und Embase durchgeführt. Für die Teilziele C und D wurde auch die Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials durchsucht. Parallel erfolgte für alle Teilziele eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews und HTA Database. Es handelte sich hierbei, entsprechend der Beauftragung, um eine Aktualisierungsrecherche.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt:

- Teilziele B, C und D: Studienregister und Autorenanfragen
- Teilziel B: Anwendung der „Similar Articles“-Funktion in PubMed und Anfragen zu deutschsprachigen Fragebögen zur Familienanamnese bei Organisationen oder

Forschungseinrichtungen, die aktuell einen solchen Fragebogen herausgeben beziehungsweise verwenden

- Teilziel C: Als ergänzender Zugang zur Identifikation relevanter Studien wurden systematische Übersichten auf eingeschlossene randomisierte Screeningstudien gesichtet, die in der Normalbevölkerung durchgeführt wurden und Ergebnisse zur Mortalität und Morbidität lieferten und die gegebenenfalls Auswertungen zu einer möglichen Wechselwirkung zwischen der Familienanamnese und der Screeningmaßnahme enthalten könnten. Anschließend wurden die zentralen Publikationen zu dieser Studie gesichtet und auf Studieneinschluss überprüft. Die Auswahl der systematischen Übersichten sowie die Sichtung der so identifizierten Dokumente wurden von 1 Person durchgeführt. Dies erfolgte ohne Anspruch auf Vollständigkeit.
- Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Reviewerinnen oder Reviewern unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewerinnen oder Reviewern aufgelöst. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet und für die einzelnen Teilziele beschrieben.
- Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren und keine bedeutsame Heterogenität beobachtet wurde, sollten die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammengefasst werden.
- Für jeden Endpunkt wurde eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es lag entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall trat ein, wenn keine Daten vorlagen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zuließen. In diesem Fall wurde die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

4 Ergebnisse

4.1 Teilziel B

4.1.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung

Die Informationsbeschaffung identifizierte keine Studie als relevant für das Teilziel B der vorliegenden Nutzenbewertung. Es wurde keine laufende Studie identifiziert. Die letzte Suche fand am 05.12.2017 statt.

Somit wurden für das Teilziel B im Vergleich zum Abschlussbericht S11-01, in den 2 Studien (Chang 2006 [4], Kerber 1997 [5]) eingeschlossen wurden, keine weiteren Studien identifiziert.

4.1.2 Zusammenfassung der Beleglage

Da für das Teilziel B im Vergleich zum Abschlussbericht S11-01 [1], in den 2 Studien (Chang 2006 [4], Kerber 1997 [5]) eingeschlossen wurden, keine weiteren Studien identifiziert wurden, ist die Beleglage weiterhin folgendermaßen zusammenzufassen [1]:

Insgesamt war die Beleglage bezüglich der diagnostischen Güte anamnestischer Instrumente sehr dürftig. Für die im Bericht interessierende Altersgruppe der Personen unter 55 Jahren konnten ebenso wenig relevante Studien identifiziert werden wie für schriftliche Befragungsinstrumente oder Instrumente in deutscher Sprache.

Die beiden Studien, die den Einschlusskriterien des Berichts entsprachen, untersuchten die diagnostische Güte von anamnestischen Interviews bei Personen zwischen 18 und 79 Jahren. Da lediglich 2 Studien vorlagen, war die Berechnung bivariater Meta-Analysen nicht möglich. Eine Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial [Chang 2006 – Anm. d. Verf.] berichtete eine Sensitivität von 53 % (95 %-KI: [50 %; 55 %]) bei einer Spezifität von 99 % (95 %-KI: [99 %; 100 %]). Die andere Studie [Kerber 1997 – Anm. d. Verf.] wies ein hohes Verzerrungspotenzial und, aufgrund der geringen Fallzahl, eine geringe Präzision auf. Diese berichtete eine Sensitivität von 81 % (95 %-KI: [54 %; 95 %]) und eine Spezifität von 94 % (95 %-KI: [89 %; 96 %]).

4.2 Teilziele C und D

4.2.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung

Für das Teilziel C der vorliegenden Nutzenbewertung identifizierte die Informationsbeschaffung keine Studie als relevant.

Für das Teilziel D der vorliegenden Nutzenbewertung identifizierte die Informationsbeschaffung 2 Studien (5 Dokumente) als relevant. Es wurde 1 laufende Studie identifiziert.

Die letzte Suche fand für beide Teilziele zusammen am 05.12.2017 statt.

Da für das Teilziel C keine relevante Studie identifiziert wurde, entfällt die Beschreibung der Studiencharakteristika, sowie die Bewertung des Verzerrungspotenzials und die Ergebnisdarstellung. Die folgenden Kapitel (4.2.2 bis 4.2.5) beziehen sich daher ausschließlich auf das Teilziel D.

4.2.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Für das Teilziel D wurden die FACTS-Studie [6,7] und die COLONFAM-Studie [8] eingeschlossen. Somit liegen für das Teilziel D im Vergleich zum Abschlussbericht S11-01 [1], für den keine Studie identifiziert werden konnte, 2 Studien vor.

Zu allen Teilzielen sollten in erster Linie Studien mit oder Auswertungen für Personen unter 55 Jahren betrachtet werden. Für das Teilziel D konnten jedoch keine Studien identifiziert werden, die den Einschlusskriterien des Berichts entsprachen und separate Daten für die relevante Altersgruppe berichteten. Wie im Abschlussbericht S11-01 [1] werden deshalb die Ergebnisse zu anderen Altersgruppen als ergänzende Information dargestellt. Im Folgenden sind die Studiencharakteristika für die beiden eingeschlossenen Studien beschrieben:

Die Studie FACTS (Familial Colorectal Cancer Surveillance) (Van der Meulen-de Jong 2011 und Hennink 2015) ist eine multizentrische kontrollierte Studie, die landesweit in den Niederlanden durchgeführt wurde. Zielsetzung der Studie war, das optimale Surveillanceintervall (3 oder 6 Jahre) bei Personen mit familiär gehäuften Auftreten von Darmkrebserkrankungen zu bestimmen. Zwischen 2002 und 2007 wurden asymptomatische Personen im Alter von 45 bis 65 Jahren in die Studie eingeschlossen, die entweder 1 Verwandten 1. Grades besaßen, der im Alter von unter 50 Jahren an Darmkrebs erkrankt war, oder 2 Verwandte 1. Grades, bei denen – unabhängig vom Alter – Darmkrebs diagnostiziert wurde. Die Familienanamnese wurde mittels Fragebogen erhoben und im Nachgang verifiziert. Alle Studienteilnehmer erhielten zu Beginn der Studie eine Koloskopie. Nur Personen, bei denen zu Baseline 0, 1 oder 2 Adenome festgestellt wurden, wurden einem der beiden Studienarme zugeteilt. Personen, bei denen darüber hinaus zu Baseline ein kolorektales Karzinom (KRK) festgestellt wurde, eine Hemikolektomie erforderlich war, große, multiple oder sessile Adenome entdeckt wurden, eine Colitis vorlag oder der Verdacht auf ein Lynch-Syndrom (hereditäres Tumorsyndrom) bestand, wurden vorab aus der Studie ausgeschlossen. Somit konnten für den Vergleich der beiden Surveillanceintervalle insgesamt 528 Personen eingeschlossen werden. Davon erhielten nach der Koloskopie zu Baseline 262 Personen nach 6 Jahren eine weitere Koloskopie (Gruppe A) und 266 Personen jeweils nach 3 und nach 6 Jahren (Gruppe B). Die Studie wird als nicht randomisierte beziehungsweise quasirandomisierte Studie betrachtet aufgrund der beschriebenen Vorgehensweise bei der Zuteilung der Personen zu den beiden Studiengruppen. Die Zuteilung erfolgte demnach alternierend entsprechend der Reihenfolge beim Einschluss.

In der Studie wurde für die beiden Screeningstrategien der Anteil der Personen mit fortgeschrittenen Adenomen zum Zeitpunkt 3 Jahre in Gruppe B mit dem zum Zeitpunkt 6 Jahre in Gruppe A verglichen. Fortgeschrittene Adenome waren in der Studie definiert als

Adenome entweder mit einer hochgradigen Dysplasie, tubulovillöser oder villöser Architektur oder einer Größe von ≥ 1 cm im Durchmesser. Laut Studienregistereintrag [9] war die Hypothese der Studie, dass ein 6-Jahres-Intervall sicher ist. Unklar bleibt, warum die Studie nicht dementsprechend als Nichtunterlegenheitsstudie geplant wurde, sondern stattdessen auf die Feststellung eines Unterschieds angelegt wurde.

Die Studie COLONFAM (Colorectal Cancer Screening in Familiar-Risk Population: Immunochemical Fecal Occult Blood Testing Versus Colonoscopy) (Quintero 2014) ist eine monozentrische Interventionsstudie, die auf der spanischen Insel Teneriffa durchgeführt wurde. Zielsetzung der Studie war der Vergleich der Effektivität von 2 Screeningmaßnahmen (Koloskopie und immunologischer FOBT [iFOBT]) bei Personen mit einem familiär erhöhten Risiko für ein kolorektales Karzinom. Zwischen 2006 und 2009 wurden über die Befragung von 972 KRK-Patienten deren Verwandte 1. Grades für die Studie rekrutiert. Dabei wurden nur solche Patientinnen und Patienten als Indexfälle berücksichtigt, deren Krebserkrankung nicht durch ein genetisches Syndrom bedingt war. Die Familienanamnese wurde jeweils mittels Fragebogen erhoben. Verwandte 1. Grades, die den Einschlusskriterien entsprachen, und Indexpatienten wurden gebeten, jeden Verwandten 1. Grades, der älter war als 18 Jahre, über die Studie zu informieren und zur Teilnahme einzuladen. Den Angaben der Autorinnen und Autoren zufolge erfolgte eine Randomisierung auf Basis der Indexfälle in einem Verhältnis von 1:1. Somit wurden alle Verwandte einer Familie derselben Intervention zugeordnet, noch bevor die Einverständniserklärung eingeholt wurde. Von den 6472 randomisierten Verwandten 1. Grades wurden 4554 nicht kontaktiert oder diese lehnten die Teilnahme ab. Insgesamt sollten 782 Verwandte 1. Grades von 543 Indexpatienten eine Koloskopie erhalten, während bei 784 Verwandten 1. Grades von 429 Indexpatienten jährlich über 3 Jahre ein iFOBT durchgeführt werden sollte. Das mittlere Alter lag bei 50,8 beziehungsweise 51,1 Jahren. Die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer bekamen die Möglichkeit, in die jeweils andere Studiengruppe zu wechseln, falls sie die ihnen zugeordnete Screeningmaßnahme ablehnten. Trotz der durchgeführten Randomisierung wird die Studie als nicht randomisiert betrachtet, da aufgrund der beschriebenen Selektion der Verwandten 1. Grades nicht von einer Strukturgleichheit zwischen den Gruppen ausgegangen werden kann.

Bei Vorliegen eines positiven iFOBT wurde innerhalb von 6 Wochen eine Koloskopie durchgeführt. Für beide Gruppen galt: Falls bei einer Koloskopie fortgeschrittene Adenome entdeckt wurden, wurde 3 Jahre nach der Polypektomie eine Surveillancekoloskopie durchgeführt. Darüber hinaus sollten alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer der iFOBT-Gruppe eine Follow-up-Koloskopie erhalten, wenn mindestens 2 negative Testergebnisse vorlagen, beziehungsweise nach 36 Monaten. Personen aus der Koloskopiegruppe, bei denen zu Studienbeginn keine fortgeschrittenen Adenome und kein KRK diagnostiziert wurde, sollten 5 Jahre nach der 1. Koloskopie eine Follow-up-Koloskopie erhalten. Weitere Koloskopien, die abweichend vom Protokoll erfolgten, wurden als Intervallkoloskopien aufgeführt. Diese waren definiert als jede Koloskopie, die in der iFOBT-Gruppe nach einem

ersten negativen Testergebnis durchgeführt wurde oder die in der Koloskopiegruppe innerhalb von 36 Monaten nach der 1. Koloskopie durchgeführt wurde. Bewertet wurden die beiden Screeningstrategien primär anhand des Auftretens von fortgeschrittenen kolorektalen Neoplasien, was das Auftreten fortgeschrittener Adenome sowie das Vorliegen eines KRK umfasste. Fortgeschrittene Adenome waren in der Studie definiert als Adenome mit einer Größe von ≥ 1 cm, die eine tubulovillöse oder villöse Architektur, hochgradige Dysplasien oder ein intramukosales Karzinom aufwiesen.

4.2.3 Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunkte

Für das Teilziel D konnten aus 1 Studie Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 2 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den beiden eingeschlossenen Studien. Nur die FACTS-Studie berichtete verwertbare Daten zu den Endpunkten Auftreten des kolorektalen Karzinoms und Auftreten fortgeschrittener Adenome. In der COLONFAM-Studie wurden Daten zu den Endpunkten Gesamtüberleben, krankheitsspezifisches (tumorspezifisches) Überleben, Auftreten des kolorektalen Karzinoms und Auftreten fortgeschrittener Adenome berichtet, jedoch waren diese Daten für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Die Daten für das Gesamtüberleben und für das krankheitsspezifische (tumorspezifische) Überleben konnten nicht herangezogen werden, da diese nur in einer As-screened-Auswertung vorlagen. Die Daten zum Auftreten eines kolorektalen Karzinoms und fortgeschrittener Adenome wurden nicht herangezogen, da die Nachbeobachtungszeiten zwischen den beiden Gruppen nicht vergleichbar waren: Während Personen in der iFOBT-Gruppe nach 2 negativen Tests oder nach 36 Monaten eine Follow-up-Koloskopie erhielten, bekamen Personen in der Koloskopiegruppe eine Follow-up-Koloskopie 5 Jahre nach der 1. Untersuchung. Hinzu kommt, dass für die Koloskopiegruppe für weniger als 70 % der Personen Ergebnisse für eine Follow-up-Koloskopie vorlagen. Der Anteil der fehlenden Werte ist mit 60 % beträchtlich. Daten für unerwünschte Ereignisse wurden in der COLONFAM-Studie nicht berichtet, obwohl die Erhebung in der Studienmethodik festgelegt war. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in keiner der beiden Studien Daten berichtet.

Tabelle 2: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (Teilziel D)

Studie	Endpunkte					
	Mortalität		Morbidität			LQ
	Gesamtüberleben	Krankheitsspezifisches (tumorspezifisches) Überleben	Auftreten des kolorektalen Karzinoms	Auftreten fortgeschrittener Adenome	Direkte und indirekte Schäden aus diagnostischen Untersuchungen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
FACTS	-	-	●	●	-	-
COLONFAM	○	○	○	○	x	-
<p>●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar. ○: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar. x: Daten wurden trotz geplanter Erhebung nicht berichtet. -: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) oder der Endpunkt wurde nicht erhoben. LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität</p>						

4.2.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene

Für die beiden eingeschlossenen Studien zum Teilziel D wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch eingestuft.

Die FACTS-Studie wird als eine quasirandomisierte Studie betrachtet. Gemäß den Angaben aus der Publikation erfolgte die Gruppenzuteilung alternierend entsprechend der Reihenfolge beim Einschluss. Somit wurde eine systematische Zuteilung durchgeführt anstatt einer zufälligen Zuteilung, wie sie bei einer RCT erforderlich ist. Da sich ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene direkt auf das Verzerrungspotenzial aller erhobenen Endpunkte niederschlägt, wurde das Verzerrungspotenzial der erhobenen Endpunkte ebenfalls als hoch bewertet.

Ferner muss mitberücksichtigt werden, dass ein relevanter Anteil der Personen eine Extrakoloskopie erhalten hat oder das Surveillanceintervall von dem ursprünglich vorgeschriebenen abwich. Diese Abweichungen von der vorab festgelegten Screeningstrategie traten in der Gruppe A mit einem 6-jährigen Surveillanceintervall deutlich häufiger auf als in der Vergleichsgruppe B mit dem 3-jährigen Surveillanceintervall (Gruppe A: Extrakoloskopie n = 13; anderes Follow-up-Intervall n = 11; Gruppe B: Extrakoloskopie n = 2; anderes Follow-up-Intervall n = 8). Es ist unklar, wie sich eine Extrakoloskopie oder eine Abweichung vom Follow-up-Intervall auf das Ergebnis zum Auftreten eines KRK oder fortgeschrittener Adenome auswirkt.

Unklar ist ebenfalls, wie sich die familiären Abhängigkeiten in den beiden Studienarmen auf die Ergebnisse für die vorliegenden Endpunkte auswirkten. In der Studie selbst wurde diese Abhängigkeit nicht berücksichtigt. Es ist nicht bekannt, wie Personen, die zur gleichen Familie gehörten, den beiden Studiengruppen zugeordnet waren. Aus der 1. Publikation zur FACTS-Studie von Van der Meulen-de Jong et al. [7] geht nur hervor, dass bei 456 Personen, die in der Auswertung berücksichtigt wurden, zwischen 1 und 6 Personen aus der gleichen Familie stammten. Die in der Auswertung berücksichtigten Teilnehmerinnen und Teilnehmer sind zwar nicht absolut identisch mit denen bei Hennink et al., es ist aber davon auszugehen, dass sie größtenteils übereinstimmen.

Die COLONFAM-Studie wurde trotz der beschriebenen Randomisierung als nicht randomisierte vergleichende Studie eingestuft. Die Randomisierung erfolgte auf Basis der Indexfälle (KRK-Patientinnen und -Patienten), die selbst nicht an der Studie teilnahmen. Alle zugehörigen Verwandten 1. Grades wurden anschließend der gleichen Gruppe wie ihre Indexperson zugeteilt. Durch diese Vorgehensweise können familiäre Abhängigkeiten berücksichtigt werden. Insgesamt wurden von 6472 Verwandten 1. Grades 4554 nicht mehr kontaktiert oder lehnten eine Teilnahme ab. Weitere, differenzierte Angaben dazu, warum so viele Verwandte nicht in der Studie berücksichtigt wurden, fehlen. Es wird davon ausgegangen, dass die Verwandten die ihnen zugeteilte Screeningmaßnahme kannten, bevor sie in die Studie eingewilligt haben. Selbst wenn das Randomisierungsergebnis erst nach Einschluss des 1. Verwandten mitgeteilt wurde, ist es sehr wahrscheinlich, dass weitere Verwandte der Familie nur dann in die Studie einwilligten, wenn sie in der von ihnen bevorzugten Screeninggruppe waren. Es ist anzunehmen, dass die weniger invasive Untersuchung, der iFOBT, bevorzugt wurde. Dafür spricht, dass trotz der geplanten 1:1-Randomisierung der Indexfälle diese in einem Verhältnis von 429 zu 543 (iFOBT vs. Koloskopie) auf die beiden Gruppen aufgeteilt wurden, gleichzeitig aber ungefähr gleich viele Verwandte in beiden Gruppen teilnahmen (784 iFOBT vs. 782 Koloskopie). Die Teilnehmerrate unterscheidet sich also für die beiden Gruppen. Um in den Gruppen auf die gleiche Anzahl an Verwandten zu kommen, wurden für die Koloskopiegruppe deutlich mehr Indexfälle eingeschlossen. Aus der Publikation ist zu entnehmen, dass von den Verwandten, die dann letztendlich der Teilnahme zugestimmt haben, 1,9 % aus der Koloskopiegruppe die Screeningmaßnahme ablehnten, während 6,5 % aus der iFOBT-Gruppe die Screeningmaßnahme ablehnten. Dadurch erscheint zwar die Akzeptanz der Koloskopie als Screeningmaßnahme größer zu sein als die eines iFOBT, jedoch war, auf alle 6472 Verwandten bezogen, die Anzahl der Personen, die ihre zugeteilte Screeningmaßnahme vermutlich ablehnten, viel höher und selektiv. Die Verwandten willigten offenbar eher in die Studie ein, wenn sie der iFOBT Gruppe zugeteilt waren. Eine Randomisierung soll die Strukturgleichheit der Gruppen gewährleisten. Für die COLONFAM-Studie kann aufgrund der wahrscheinlichen Teilnehmerselektion nicht davon ausgegangen werden, dass Strukturgleichheit zwischen den Gruppen besteht. Aufgrund der beschriebenen Probleme im Zusammenhang mit der Randomisierung wird für diese Studie der Vergleich zwischen den teilnehmenden Verwandten 1. Grades als hochverzerrt eingestuft und die Studie als nicht

randomisierte Studie betrachtet. Insgesamt konnten die Daten aus der COLONFAM-Studie nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden (vergleiche Abschnitt 4.2.3).

4.2.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Es wurden 2 Studien (FACTS und COLONFAM) für das Teilziel D eingeschlossen, wobei nur die Ergebnisse aus der FACTS-Studie für die Nutzenbewertung verwertbar waren. Es lagen keine altersstratifizierten Ergebnisse für Personen ≤ 55 Jahre vor, also für die Altersgruppe, die für die Berichtsfragestellung bedeutsam ist.

4.2.5.1 Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben

In der FACTS-Studie lagen keine Ergebnisse zum Gesamtüberleben vor. Somit kann für diesen Endpunkt keine Aussage zum Nutzen oder Schaden einer Surveillancekoloskopie nach 6 Jahren im Vergleich zu einer zusätzlichen Surveillancekoloskopie nach 3 Jahren bei Personen mit erhöhtem Darmkrebsrisiko aufgrund einer positiven Familienanamnese getroffen werden.

4.2.5.2 Ergebnisse zum Endpunkt krankheitsspezifisches (tumorspezifisches) Überleben

In der FACTS-Studie lagen keine Ergebnisse zum krankheitsspezifischen Überleben vor. Somit kann für diesen Endpunkt keine Aussage zum Nutzen oder Schaden einer Surveillancekoloskopie nach 6 Jahren im Vergleich zu einer zusätzlichen Surveillancekoloskopie nach 3 Jahren bei Personen mit erhöhtem Darmkrebsrisiko aufgrund einer positiven Familienanamnese getroffen werden.

4.2.5.3 Ergebnisse zum Endpunkt Auftreten des kolorektalen Karzinoms

In der FACTS-Studie wurde berichtet, dass während der gesamten Studie bei 1 von 255 Personen aus Gruppe B, die bereits nach 3 Jahren eine Surveillancekoloskopie erhalten hat, ein neu aufgetretenes KRK diagnostiziert wurde. Es handelte sich dabei um einen schlecht differenzierten Tumor in der linken Kolonbiegung. Es fehlen Angaben zum Auftreten eines KRK für das Follow-up nach 6 Jahren. In Gruppe A ist bei keiner Person ein KRK diagnostiziert worden.

Für diesen Endpunkt kann keine Aussage zum Nutzen oder Schaden einer Surveillancekoloskopie nach 6 Jahren im Vergleich zu einer zusätzlichen Surveillancekoloskopie nach 3 Jahren bei Personen mit erhöhtem Darmkrebsrisiko aufgrund einer positiven Familienanamnese getroffen werden.

4.2.5.4 Ergebnisse zum Endpunkt Auftreten fortgeschrittener Adenome

Die FACTS-Studie berichtete Ergebnisse zum Auftreten fortgeschrittener Adenome zu den unterschiedlichen Surveillanceintervallen in den beiden Studienarmen. Zu Baseline wurde berichtet, dass in Gruppe A bei 5 Personen (1,9 %) fortgeschrittene Adenome entdeckt wurden und in Gruppe B bei 15 Personen (5,6 %). In Gruppe A, die nach 6 Jahren eine

Surveillancekoloskopie erhält, sind nach 6 Jahren bei 17 Personen (6,9 %) fortgeschrittene Adenome aufgetreten. Im Vergleich dazu sind in Gruppe B, die nach 3 und nach 6 Jahren eine Surveillancekoloskopie erhält, bei 9 (3,5 %) bzw. bei 8 (3,4 %) Personen fortgeschrittene Adenome aufgetreten.

Um die beiden Screeningstrategien miteinander vergleichen zu können, werden für beide Gruppen Ergebnisse für die Nachbeobachtungszeit nach 6 Jahren benötigt. Für Gruppe B werden die Ergebnisse aber separat für die jeweils 3-jährigen Screeningintervalle dargestellt (vgl. Abschnitt 4.2.2). Es fehlen für Gruppe B Angaben dazu, ob unter den 8 Personen, bei denen zum Zeitpunkt 6 Jahre fortgeschrittene Adenome auftraten, Personen waren, bei denen bereits zum Zeitpunkt 3 Jahre fortgeschrittene Adenome festgestellt worden waren. Aufgrund der fehlenden Angaben zu den individuellen Abhängigkeiten können die Ergebnisse für die unterschiedlichen Zeitpunkte zum Endpunkt Auftreten fortgeschrittener Adenome nicht zusammengezogen werden. Daher bleibt unklar, ob das 3-jährige Surveillanceintervall den Anteil der Personen, bei denen innerhalb von 6 Jahren 1 oder mehrere fortgeschrittene Adenome neu auftraten, reduziert.

Für diesen Endpunkt kann keine Aussage zum Nutzen oder Schaden einer Surveillancekoloskopie nach 6 Jahren im Vergleich zu einer zusätzlichen Surveillancekoloskopie nach 3 Jahren bei Personen mit erhöhtem Darmkrebsrisiko aufgrund einer positiven Familienanamnese getroffen werden.

4.2.5.5 Ergebnisse zum Endpunkt direkte und indirekte Schäden aus diagnostischen Untersuchungen, einschließlich der Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen

In der FACTS-Studie lagen keine Ergebnisse zu direkten und indirekten Schäden aus diagnostischen Untersuchungen vor. Somit kann für diesen Endpunkt keine Aussage zum Nutzen oder Schaden einer Surveillancekoloskopie nach 6 Jahren im Vergleich zu einer zusätzlichen Surveillancekoloskopie nach 3 Jahren bei Personen mit erhöhtem Darmkrebsrisiko aufgrund einer positiven Familienanamnese getroffen werden.

4.2.5.6 Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der FACTS-Studie lagen keine Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Somit kann für diesen Endpunkt keine Aussage zum Nutzen oder Schaden einer Surveillancekoloskopie nach 6 Jahren im Vergleich zu einer zusätzlichen Surveillancekoloskopie nach 3 Jahren bei Personen mit erhöhtem Darmkrebsrisiko aufgrund einer positiven Familienanamnese getroffen werden.

4.2.6 Landkarte der Beleglage

Auf eine tabellarische Darstellung der Beleglage wurde aufgrund der übersichtlichen Evidenzlage verzichtet.

Für Teilziel C konnte mittels systematischer Recherche in bibliografischen Datenbanken sowie in weiteren Suchquellen keine Studie für die Nutzenbewertung identifiziert werden. Für eine Nutzen-Schaden-Abwägung verschiedener Screeningstrategien unter Einbeziehung anamnestischer Instrumente liegt damit weiterhin keine ausreichende Datenbasis vor. Im Vergleich zum Abschlussbericht S11-01 bleibt die Beleglage für das Teilziel C unverändert.

Für Teilziel D konnten 2 Studien für die Nutzenbewertung identifiziert werden. Somit lagen zwar für das Teilziel D im Vergleich zum Abschlussbericht S11-01, in den keine relevante Studie eingeschlossen wurde, 2 relevante Studien vor, dennoch ist die Beleglage dürftig. Es waren nur die Ergebnisse aus 1 Studie verwertbar, in der eine Surveillancekoloskopie nach 6 Jahren mit einer zusätzlichen Surveillancekoloskopie nach 3 Jahren verglichen wurde. In dieser Studie wurden nur Daten für die Endpunkte Auftreten fortgeschrittener Adenome und Auftreten des KRK berichtet. Es lagen keine altersstratifizierten Ergebnisse für die interessierende Altersgruppe ≤ 55 Jahre vor. Aus den Angaben der Publikation konnten keine Effektmaße berechnet werden, da nur Ergebnisse für unterschiedliche Nachbeobachtungszeitpunkte vorlagen.

Daraus ergibt sich insgesamt für Personen unter 55 Jahren als auch für andere Altersgruppen mit einem erhöhten Darmkrebsrisiko aufgrund einer positiven Familienanamnese kein Anhaltspunkt für einen Schaden oder Nutzen verschiedener Screeningmaßnahmen im Rahmen einer Screeningstrategie.

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Das Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung war zu untersuchen, ob sich Änderungen gegenüber dem Fazit des Abschlussberichts S11-01 ergeben haben. Hierfür wurde analog zum Projekt S11-01, anhand mehrerer Teilziele die Bewertung des patientenrelevanten Nutzens einer Darmkrebsfrüherkennungsuntersuchung für Personen unter 55 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko vorgenommen.

Teilziel B

Für Teilziel B, die Bewertung der diagnostischen Güte anamnestischer Instrumente, konnte weder über die Aktualisierungsrecherche noch über die Anfrage bei Organisationen, die deutschsprachige Fragebögen herausgeben, eine Studie identifiziert werden, welche die vorab definierten Kriterien für den Studieneinschluss erfüllte. Die 2 bisher eingeschlossenen Studien im Abschlussbericht S11-01 [1] wurden in Schweden [4] und in den USA [5] durchgeführt, wobei in beiden Studien die Familienanamnese über ein telefonisches beziehungsweise persönliches Interview erhoben wurde. Es fehlten separate Ergebnisse für Personen ≤ 55 Jahre.

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurde eine Studie identifiziert, in der der deutschsprachige 4-Item-Fragebogen des Netzwerk gegen Darmkrebs e. V. in einem hausärztlichen Setting in Deutschland untersucht wurde [10]. Diese Studie entsprach jedoch nicht den Einschlusskriterien des Berichts, wie im Folgenden erläutert wird.

Die Studie war eingebettet in die Querschnittstudie FRIDA.Frankfurt [11], die das primäre Ziel hatte, die Häufigkeit einer positiven Familienanamnese für Darmkrebs bei Personen zwischen 40 und 54 Jahren zu bestimmen, und zwischen November 2014 und August 2015 durchgeführt wurde. Im Rahmen einer diagnostischen Vorstudie wurde die 1. Frage („In meiner Familie ist ein direkter Verwandter (Eltern, Geschwister oder Kinder) an Darmkrebs erkrankt“) des oben genannten Fragebogens validiert [10]; für die restlichen 3 Fragen sollten die Antworten der Patientinnen und Patienten orientierend mit den Antworten der Hausärzte verglichen werden.

Dazu wurde in 4 Hausarztpraxen, die dem Forschungsnetzwerk Allgemeinmedizin Frankfurt angehörten, zunächst eine Liste aller Patientinnen und Patienten zwischen 40 und 54 Jahren generiert. Von diesen wurden durch die Hausärzte alle Patientinnen und Patienten markiert, von denen der Hausarzt „glaubte, alle Angehörigen ersten Grades zu kennen“ [10], und schließlich wurde daraus eine Zufallsauswahl von 100 Indexpersonen gezogen. Diese Indexpersonen wurden telefonisch oder persönlich durch medizinische Fachangestellte der Praxen anhand des 4-Item-Fragebogens befragt. Als Referenztest wurden die Angaben der Hausärzte herangezogen, die zwischen 21 und 35 Jahre lang niedergelassen waren. Die Hausärzte erstellten mit einer Mitarbeiterin des Instituts für Allgemeinmedizin für die Indexpersonen Stammbäume mit allen Angehörigen 1. Grades, wobei es nicht zulässig war,

fehlende Daten aus den Patientenakten der Indexpersonen zu vervollständigen. Die Angaben der Indexpersonen wurden mit den Angaben des Hausarztes verglichen.

Für den Studieneinschluss in die vorliegende Nutzenbewertung war vorab gefordert, dass der Referenztest eine Klärung der Verwandtschaftsverhältnisse und eine Feststellung des Darmkrebsstatus aller relevanten Verwandten anhand einer unabhängigen Datenquelle (z. B. Register, Krankenakten) beinhaltet. Diesen Anforderungen entspricht die FRIDA.Frankfurt-Studie nicht, da nicht zwingend erforderlich war, dass für die Verwandten 1. Grades Patientenakten vorlagen. Laut Auskunft der Autorinnen und Autoren [12] war dieses Vorgehen zwar geplant, aber aus Gründen der Praktikabilität nicht umsetzbar. Gemäß der Autorenauskunft betreuten die Hausärzte „mehrheitlich“ auch die Verwandten 1. Grades der jeweiligen Indexpersonen, sodass in diesen Fällen die Patientenakte vorlag. Darüber hinaus gehen die Autorinnen und Autoren davon aus, dass einem Hausarzt in diesem Setting schwere Erkrankungen innerhalb einer Familie bekannt werden, auch wenn nicht alle Verwandten hausärztlich versorgt werden [12]. Die Autorinnen und Autoren weisen selbst darauf hin, dass die Zuverlässigkeit der Angaben der Hausärzte nicht überprüft werden konnte, aber als „akzeptable Referenz“ angesehen werden könne, und führen aus, dass das Ziel der Studie jedoch auch keine „Goldstandard-Validierungsstudie“ gewesen sei, sondern sie dazu diene, eine erste Aussage darüber zu treffen, ob das Screening mit diesem Fragebogen zuverlässig erscheine.

Insgesamt konnten von 100 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten 20 nicht in die Auswertung einbezogen werden. Für 4 der 20 Indexpersonen „waren dem Arzt entgegen seiner ursprünglichen Annahme nicht alle Angehörigen ersten Grades bekannt“, 12 konnten nicht erreicht werden und 4 hatten kein Interesse an einer Teilnahme [10]. Die Angaben von 80 Indexpersonen stimmten für die 1. Frage in 78 Fällen mit denen der Hausärzte überein. Die Hausärzte bestätigten die Angaben für 5 Indexpersonen, welche die 1. Frage bejahten (richtig-positiv), und für 73 Indexpersonen, welche die 1. Frage verneinten (richtig-negativ). 2 Indexpersonen hatten entgegen den Angaben des Hausarztes geantwortet, dass 1 ihrer Angehörigen 1. Grades an einem KRK erkrankt sei. Es ist möglich, dass die Indexpersonen die Frage falsch beantwortet haben (falsch-positiv), weil sie z. B. Schwierigkeiten hatten, die Krebserkrankung eines direkten Verwandten zu differenzieren. Da die Zuverlässigkeit der Angaben der Hausärzte letztlich unklar blieb, ist aber auch denkbar, dass die Angabe des Hausarztes falsch war, da ihm diese Information zum Verwandten 1. Grades nicht vorlag. Unter der Annahme, dass die Angaben der Hausärzte korrekt sind, klassifiziert der Fragebogen von 7 als „positiv“ klassifizierten Personen 2 Personen fälschlicherweise so. In der Studie wurden die Indexpersonen, die 1 der 4 Fragen mit „ja“ beantwortet hatten, zu einem Gespräch mit dem Hausarzt eingeladen, dabei sollten weitere Informationen über die Familienanamnese eingeholt werden [11]. Ein solches Vorgehen ist auch in der Praxis zu erwarten, sodass ein falsch-positiver Befund vermutlich frühzeitig als solcher erkannt werden kann. Sofern die Angaben des Referenzstandards stimmen, führt der Fragebogen zu keinen falsch-negativen Ergebnissen.

Für das Item „In meiner Familie ist ein direkter Verwandter (Eltern, Geschwister oder Kinder) an Darmkrebs erkrankt“ ergibt sich in der Studie eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 97 %. Selbst wenn der Referenzstandard als akzeptabel bewertet werden würde, bestehen große Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse. In der Studie wurden 4 Hausarztpraxen ausgewählt, in denen die Hausärzte zwischen 21 und 35 Jahre lang niedergelassen waren, und die Auswahl der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer erfolgte danach, ob dem Hausarzt die Verwandten ebenfalls bekannt waren. Wenn sich aber ganze Familien in Betreuung desselben Hausarztes befinden, ist gleichzeitig anzunehmen, dass es sich um Familien handelt, die in derselben Stadt oder in unmittelbarer Nähe wohnen, und es kann vermutet werden, dass deren gegenseitige Kenntnis von Erkrankungen höher ist, als dies in einer zufälligen Stichprobe der Fall wäre. Vor diesem Hintergrund ist zu vermuten, dass die Sensitivität der 1. Frage des Fragebogens in dieser Studie überschätzt wird. Im Vergleich dazu berichtete die in den Abschlussbericht S11-01 [1] eingeschlossene Studie Chang 2006 [4] zur telefonischen Selbstauskunft über die Familienanamnese bezüglich eines KRK eine Sensitivität von lediglich 53 % und eine Spezifität von 99 % für Personen zwischen 18 und 74 Jahren. Die Ergebnisse für die Spezifität sind vergleichbar zwischen den beiden Studien aus Deutschland und Schweden (97 % bzw. 99 %) [4,10]. Darüber hinaus bleibt offen, welche diagnostische Güte sich ergeben würde, wenn die Frage ohne Anleitung von den befragten Personen schriftlich ausgefüllt wird, da die Anwendung in der FRIDA.Frankfurt-Studie im Rahmen einer telefonischen oder persönlichen Befragung erfolgte.

Teilziele C und D

Für das Teilziel C, die vergleichende Nutzenbewertung umfassender Screeningstrategien unter Einbeziehung anamnestischer Instrumente, konnte keine Studie identifiziert werden. Wie auch zum Abschlussbericht S11-01 [1] liegen keine relevanten Ergebnisse zu dieser zentralen Fragestellung vor. Daher wurde der Nutzen verschiedener Maßnahmen im Rahmen eines modifizierten Screenings ausschließlich für Personen mit einem erhöhten Risiko aufgrund einer positiven Familienanamnese untersucht.

Für das Teilziel D, den Vergleich verschiedener Screeningmaßnahmen bei Personen mit erhöhtem Risiko aufgrund einer positiven Familienanamnese, wurden die beiden als hochverzerrt bewerteten Studien FACTS und COLONFAM eingeschlossen. Die FACTS-Studie vergleicht unterschiedliche Surveillanceintervalle bei der Koloskopie (3 versus 6 Jahre), während die COLONFAM-Studie die Koloskopie mit einem iFOBT vergleicht.

Für die FACTS-Studie lagen nur Daten für die Endpunkte Auftreten fortgeschrittener Adenome und Auftreten eines KRK vor. Für das Auftreten fortgeschrittener Adenome konnten keine Effektmaße berechnet werden. Es fehlte eine Angabe zu den individuellen Abhängigkeiten innerhalb der Gruppe von Personen, bei denen Adenome nach 3 und nach 6 Jahren aufgetreten sind. Rein hypothetisch könnten bei 8 von 9 Personen, bei denen nach 3 Jahren fortgeschrittene Adenome aufgetreten sind, nach weiteren 3 Jahren erneut fortgeschrittene Adenome aufgetreten sein. Insgesamt wären dann innerhalb von 6 Jahren bei

einem 3-jährigen Surveillanceintervall (Gruppe B) bei 9 Personen fortgeschrittene Adenome aufgetreten im Vergleich zu 17 Personen bei einem 6-jährigen Surveillanceintervall (Gruppe A). Der geringere Anteil von Personen, bei denen mit einem 3-jährigen Surveillanceintervall nach 6 Jahren fortgeschrittene Adenome aufgetreten sind, könnte dann als Vorteil für das 3-jährige Surveillanceintervall gewertet werden. Bei den vorliegenden Ergebnissen wäre es aber auch denkbar, dass es sich bei den Personen aus Gruppe B mit fortgeschrittenen Adenomen zu den Zeitpunkten 3 und 6 Jahren um unterschiedliche Personen handelt. Insgesamt wären dann innerhalb von 6 Jahren bei einem 3-jährigen Surveillanceintervall bei 17 Personen fortgeschrittene Adenome aufgetreten, also bei genauso vielen Personen wie in der Gruppe A, die eine einzelne Koloskopie nach einem 6-jährigen Surveillanceintervall erhalten haben. Daraus ergäbe sich kein Vorteil für eines der beiden Surveillanceintervalle. Hinzu kommt, dass sich Personen bei einem 3-jährigen Surveillanceintervall häufiger den Risiken einer Koloskopie aussetzen und sich dadurch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten unerwünschter Ereignisse erhöht. Zum Auftreten unerwünschter Ereignisse wurde in der Studie selbst aber nichts berichtet. Ein Nutzen für eine der beiden Screeningstrategien ließe sich insbesondere über die Reduktion des Auftretens von KRK zeigen und über die Senkung der (krankheitsspezifischen) Mortalität. In der FACTS-Studie wurde berichtet, dass nach 3 Jahren in Gruppe B, die zu diesem Zeitpunkt die 1. Surveillancekoloskopie erhält, bei 1 Person ein KRK festgestellt wurde. In der Gruppe, die nach 6 Jahren eine Surveillancekoloskopie erhalten hat, ist bei keiner Person ein KRK aufgetreten. Die Studie ist nicht geeignet, um eine Aussage bezüglich des Auftretens von KRK oder der Mortalität zu treffen, da dafür weder die Studiengröße noch das Follow-up ausreichend war, um einen Effekt des Screenings auf das Auftreten von KRK und die Mortalität zeigen zu können. Dies war aber auch nicht die Zielsetzung der Studie, dementsprechend war die Studie auch nicht dafür ausgelegt. Die Autorinnen und Autoren selbst schlussfolgern aus ihren Studienergebnissen, dass ein 6-jähriges Surveillanceintervall für Personen mit einem erhöhten familiären Risiko geeignet sei. Ein 3-jähriges Surveillanceintervall könne für die Personen empfohlen werden, bei denen fortgeschrittene Adenome entdeckt wurden. Ferner halten sie eine weitere, größere Studie für erforderlich, in der ein 6-jähriges mit einem 10-jährigen Surveillanceintervall verglichen werden soll.

Auch die COLONFAM-Studie zum Vergleich von Screeningstrategien – der iFOBT und der Koloskopie – konnte wegen verschiedener methodischer Probleme – nämlich eines hohen Anteils fehlender Daten zum Follow-up, einer As-screened-Auswertung für die Follow-up-Ergebnisse anstatt einer Intention-to-treat-Analyse und ungleicher Nachbeobachtungszeiten der Gruppen – keine Erkenntnisse für den Bericht liefern. Allein für die Angaben zur Mortalität wird angenommen, dass die Follow-up-Zeiten weitestgehend vergleichbar sind, da diese Ergebnisse über eine Abfrage des Registers erhoben wurden; allerdings ist in der Studie keine Person an KRK verstorben und somit ist das Ergebnis nicht aussagekräftig. Insgesamt waren die Ergebnisse zu weiteren Endpunkten dieser Studie nicht verwertbar.

Zusammengefasst können die vorliegenden Daten der identifizierten Studien die jeweils untersuchten Fragestellungen letztlich nicht beantworten, nämlich ob bei Personen mit familiärem Darmkrebsrisiko ein Koloskopie-Screeningintervall von 3 Jahren oder eines von 6 Jahren angemessen ist und ob eine Screeningstrategie mittels iFOBT gleichwertig ist mit einer Screeningstrategie mittels Koloskopie.

Auf weitere Fragen zur Ausgestaltung eines Screenings für Personen mit positiver Familienanamnese können die Studien schon von der Anlage des Studiendesigns her keine Antworten geben, zum Beispiel auf die Frage, in welchem Alter mit einem Screening begonnen werden sollte oder ob ein Screeningintervall von mehr als 6 Jahren ausreichend ist. Die zentrale Fragestellung des Berichts zum Nutzen und Schaden umfassender Screeningstrategien unter Einbeziehung anamnestischer Instrumente bei Personen unter 55 Jahren (Teilziel C) bleibt unbeantwortet, da hierzu keine Studien vorlagen.

Somit unterscheidet sich die Datenlage trotz der beiden identifizierten Studien nicht wesentlich von der im Abschlussbericht S11-01, da der Nutzen oder Schaden verschiedener Screeningmaßnahmen für Personen mit positiver Familienanamnese weiterhin unklar ist.

Zum Abschlussbericht S11-01 wurden 3 Studien identifiziert, die für die Nutzenbewertung für das Teilziel D als potenziell relevant eingestuft wurden, für die damals aber noch keine relevanten Ergebnisse vorlagen. Hierzu gehörten die FACTS-Studie und die COLONFAM-Studie. Für die 3. Studie Eisinger et al. 2001 [13] sind nach wie vor keine Ergebnisse publiziert worden. Die randomisierte kontrollierte Studie vergleicht wie die FACTS-Studie verschiedene Surveillanceintervalle (2 versus 5 Jahre) für eine Koloskopie und wurde in Frankreich durchgeführt. Die Definition einer positiven Familienanamnese entspricht der in der FACTS-Studie (1 Verwandter 1. Grades mit KRK diagnostiziert bis zum Alter von 50 Jahren oder 2 Verwandte 1. Grades mit KRK unabhängig vom Alter bei der Diagnose). Die bereits 2001 veröffentlichte Publikation enthält Angaben zum Studiendesign und zum Status der Rekrutierung. Von den geplanten 700 Personen waren zu dem Zeitpunkt 400 in die Studie eingeschlossen. Bei einer anschließenden Studiendauer von mindestens 5 Jahren wäre zu erwarten, dass die Studienergebnisse inzwischen vorliegen. Das Ziel dieser Studie ist der Vergleich der Akzeptanz, der Compliance beim Folgescreening sowie der Inzidenz von Neoplasien. Es ist daher unklar, ob die Ergebnisse dieser Studie geeignet sind, die Fragestellung zu beantworten.

6 Fazit

Zur Bewertung der diagnostischen Güte anamnestischer Instrumente lagen keine neuen Studien vor. Wie auch schon im Abschlussbericht S11-01 konnten keine Studien eingeschlossen werden für die im Bericht interessierende Altersgruppe der Personen unter 55 Jahren, für schriftliche Befragungsinstrumente oder Instrumente in deutscher Sprache. Gemäß den in den Bericht S11-01 eingeschlossenen Studien weisen anamnestische Interviews zur Erfassung der Familienanamnese bezüglich Darmkrebs in Altersgruppen, die nicht auf unter 55-Jährige beschränkt waren, eine Spezifität von 94 % beziehungsweise 99 % und eine Sensitivität von 81 % beziehungsweise 53 % auf.

Zum Vergleich von Screeningstrategien, in denen in der Normalbevölkerung ein Anamneseinstrument eingesetzt wird, um Personen unter 55 Jahren mit einem erhöhten Darmkrebsrisiko zu identifizieren, lagen keine RCTs oder prospektive vergleichende Interventionsstudien vor. Der Nutzen oder Schaden von Screeningstrategien unter Einbezug anamnestischer Instrumente bleibt, wie im Abschlussbericht S11-01, aufgrund des Fehlens geeigneter Studien unklar.

Zum Vergleich verschiedener Screeningmaßnahmen bei Personen mit erhöhtem Darmkrebsrisiko aufgrund einer positiven Familienanamnese wurden 2 Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eingeschlossen. Die Ergebnisse zum Vergleich einer Koloskopie mit einem immunologischen fäkalen Okkultbluttest waren nicht verwertbar. Für den Vergleich einer Surveillancekoloskopie nach 6 Jahren mit einer Surveillancekoloskopie nach 3 und nach 6 Jahren wurden Ergebnisse für die Endpunkte Auftreten fortgeschrittener Adenome und Auftreten eines kolorektalen Karzinoms berichtet. Altersstratifizierte Ergebnisse für Personen unter 55 Jahren lagen nicht vor. Es zeigten sich keine Anhaltspunkte für einen Nutzen oder Schaden. Damit bleibt – wie im Abschlussbericht S11-01 – der Nutzen oder Schaden verschiedener Screeningmaßnahmen für Personen mit positiver Familienanamnese unklar, sowohl für die unter 55-Jährigen als auch für andere Altersgruppen.

Details des Berichts

A1 Projektverlauf

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 26.10.2017 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer Aktualisierung der Bewertung des Nutzens einer Früherkennungsuntersuchung für Personen unter 55 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko (Auftrag S11-01) beauftragt.

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

A2 Details der Methoden

Die Durchführung des beauftragten Rapid Reports sollte im Grundsatz der in Kapitel 4 des Abschlussberichts des Projekts S11-01 [1] beschriebenen Methodik folgen.

Im Folgenden werden die Anpassungen im methodischen Vorgehen dargestellt. Abweichungen vom Abschlussbericht S11-01 resultierten unter anderem aus der zwischenzeitlichen Weiterentwicklung der Allgemeinen Methoden des IQWiG [14] und betrafen insbesondere die nachfolgenden Punkte.

Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Wie im Abschlussbericht S11-01 [1] beschrieben, reichte es für das Einschlusskriterium E1 (Population) aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten dieses Kriterium erfüllt war. Dies galt darüber hinaus bei Studien zu den Teilzielen C und D für die Einschlusskriterien E2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie). Lagen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, sollte auf diese Analysen zurückgegriffen werden. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1, E2 und E3 bei weniger als 80 % erfüllt war, sollten nur dann eingeschlossen werden, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorlagen.

Informationsbeschaffung

Bei der Suche nach Evidenz waren folgende Abweichungen vorgesehen:

Für die systematische Literaturrecherche nach Primärstudien und nach relevanten systematischen Übersichten entfiel die Suche in den Datenbanken NHS Economic Evaluation Database (Economic Evaluations) und Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews). Für das Teilziel B erfolgte entsprechend den Teilzielen C und D eine Suche in Studienregistern. Es handelte sich hierbei, entsprechend der Beauftragung, um eine Aktualisierungsrecherche für den Zeitraum, der nicht durch die Informationsbeschaffung in S11-01 abgedeckt wurde.

Gemäß den Allgemeinen Methoden 5.0 [14] wird auf eine Suche nach Kongressbeiträgen verzichtet.

Bei Rapid Reports ist gemäß den IQWiG-Methoden kein Stellungnahmeverfahren während der Erstellungsphase vorgesehen [14], sodass auch Stellungnahmen als potenzielle Informationsquelle entfielen. Da bei Auftragseingang keine Dokumente vom G-BA an das IQWiG weitergeleitet wurden, entfiel auch diese Informationsquelle für weitere relevante Studien beziehungsweise Dokumente.

Informationsbewertung

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für nicht randomisierte vergleichende Studien wurde entsprechend den Allgemeinen Methoden des IQWiG keine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte durchgeführt, da die Ergebnisse dieser Studien aufgrund der fehlenden Randomisierung generell ein hohes Verzerrungspotenzial besitzen.

Informationssynthese und -analyse

Die im Folgenden beschriebenen Verfahren der Informationssynthese und -analyse erfolgten nach den Allgemeinen Methoden des Instituts [14].

Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien sollten mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Für Metaanalysen war geplant, im Fall von mindestens 5 Studien Modelle mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp-Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule-Mandel [15] einzusetzen. Eine mögliche Heterogenität sollte dabei anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [16] geschätzt werden. War die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p \geq 0,05$ für Heterogenitätstest), sollte der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollte nur das Prädiktionsintervall dargestellt werden. Außerdem sollte untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählten methodische Faktoren und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren. Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, sollten bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet werden. Ansonsten erfolgte nur eine qualitative Zusammenfassung. In bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung sollten Alternativen wie z. B. Bayes'sche Verfahren, generalisierte lineare Modelle eingesetzt werden. Bei binären Daten kam insbesondere das Beta-Binomial-Modell infrage [17].

Aussagen zur Beleglage

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

Die Aussagesicherheit richtete sich nach der Anzahl verfügbarer Studien, der qualitativen und quantitativen Sicherheit ihrer Ergebnisse sowie der Homogenität der Ergebnisse bei mehreren Studien. Die qualitative Ergebnissicherheit war abhängig vom Design der Studie zu beurteilen. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial hatten eine

hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien hatten eine geringe qualitative Ergebnissicherheit. Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Metaanalyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte ^a		
			deutlich	mäßig	nein	
qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a: Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.						

Sensitivitätsanalysen

Das Vorgehen bei Sensitivitätsanalysen hat sich grundsätzlich seit der Fertigstellung des Abschlussberichts S11-01 nicht geändert. Lediglich sollten bei Studien zu diagnostischen Eigenschaften 95 %-Prädiktionsregionen für den Erwartungswert einer neuen Studie bestimmt werden, um Ausreißer zu identifizieren. Sensitivitätsanalysen nach dem Leave-one-out-Prinzip sollten durchgeführt werden, um den Einfluss jeder einzelnen Studie auf das Ergebnis zu bewerten.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Subgruppenanalysen sollten nur durchgeführt werden, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasste und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten waren.

A3 Details der Ergebnisse

A3.1 Umfassende Informationsbeschaffung für Teilziel B

A3.1.1 Primäre Informationsquellen

A3.1.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1. Die letzte Suche fand am 27.11.2017 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.3.

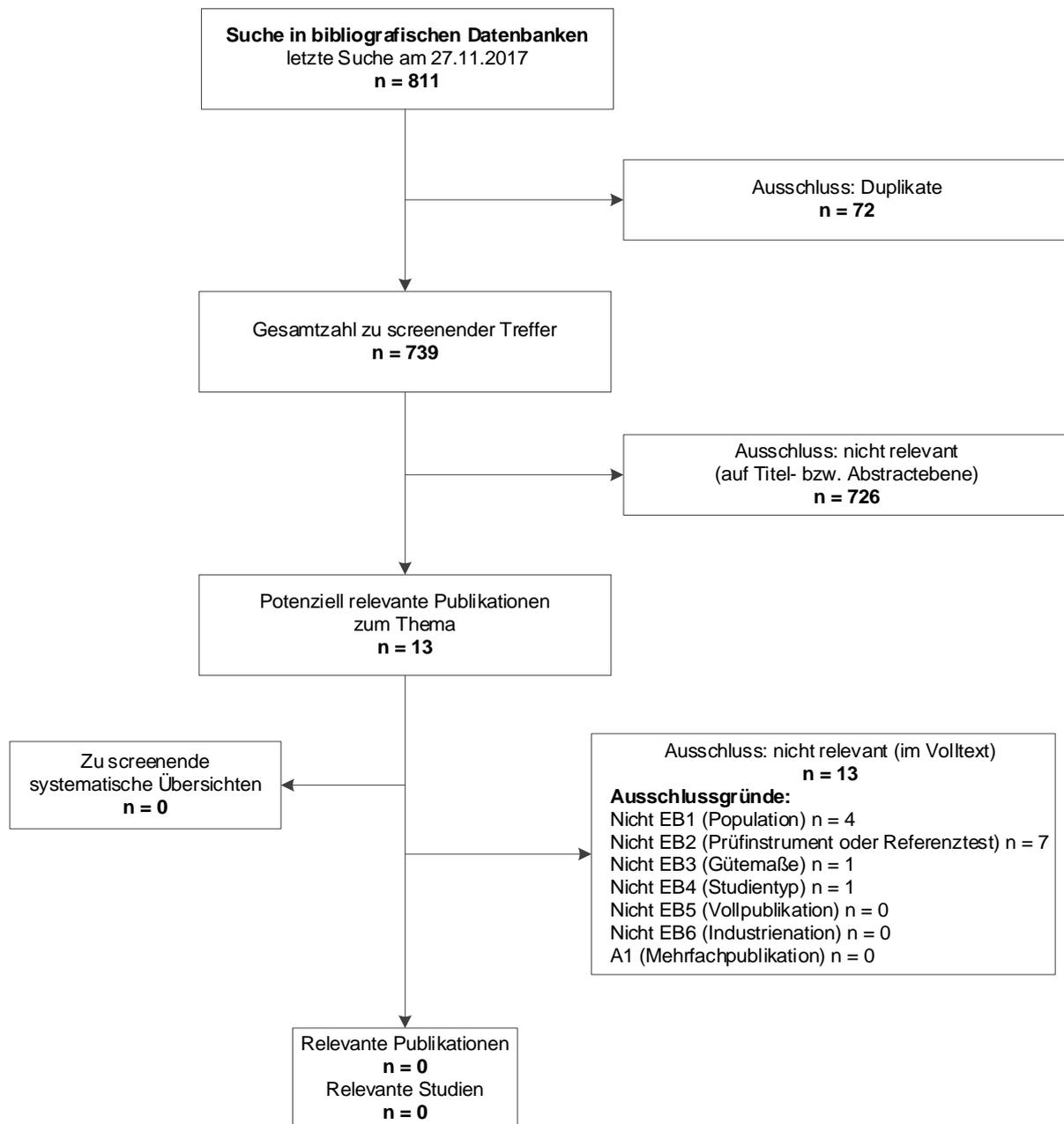


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion für das Teilziel B

A3.1.1.2 Studienregister

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

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A7.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 05.12.2017 statt.

A3.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

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

A3.1.2.1 Anfragen zu deutschsprachigen Fragebögen zur Familienanamnese

Es wurden Anfragen zu deutschsprachigen Fragebögen zur Familienanamnese an ausgewählte Organisationen und Institutionen gestellt, die einen solchen Fragebogen herausgeben oder aktuell ein Forschungsprojekt bearbeiten, in dem ein solcher Fragebogen zum Einsatz kommt. Hierzu wurden im Internet frei zugängliche deutschsprachige Fragebögen, welche die Familienanamnese bezüglich Darmkrebs ermitteln, identifiziert und es wurde nach laufenden Forschungsprojekten mit einem verwandten Themenschwerpunkt gesucht. Dies erfolgte ohne Anspruch auf Vollständigkeit. Von den angeschriebenen Organisationen im Laufe des Projekts S11-01 wurde nur die Felix Burda Stiftung erneut angeschrieben, da hier erkennbar war, dass der Fragebogen inzwischen überarbeitet worden war.

Tabelle 4: Übersicht über Anfragen zu deutschsprachigen Fragebögen zur Familienanamnese

Organisation / Projekt	Antwort eingegangen ja / nein
Felix Burda Stiftung	ja
Kassenärztliche Vereinigung Bayerns (KVB) / FARKOR – Vorsorge bei familiärem Risiko für das KRK	ja
Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE), Ludwig-Maximilians-Universität München / Familien schützen und stärken – Umgang mit familiärem Darmkrebs	nein
Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) / Risiko-adaptierte Präventions-Strategien für Darmkrebs (RaPS-Studie)	nein
Geschäftsstelle c/o EWG – Essener Wirtschaftsförderungsgesellschaft mbH / „Aktion 1.000 Leben retten Ruhr“	nein
KRK: kolorektales Karzinom	

Die Felix Burda Stiftung stellt über ihre Homepage gemeinsam mit der Bayerischen Krebsgesellschaft e. V. und dem Netzwerk gegen Darmkrebs e. V. einen Fragebogen zur Verfügung, mit dem das familiäre Risiko getestet werden kann [18]. In ihrer Antwort auf die Frage, ob eine Studie vorliegt, welche die diagnostische Genauigkeit des Fragebogens untersucht, verwies die Felix Burda Stiftung auf die Studie FRIDA.Frankfurt [10,11,19], die ebenfalls über die bibliografische Recherche erfasst wurde.

Die Kassenärztliche Vereinigung Bayerns (KVB) führt gemeinsam mit der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) Bayern, dem Verband der Ersatzkassen e. V. (vdek), dem Betriebskrankenkassen (BKK) Landesverband Bayern, der Knappschaft, dem Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der Ludwig-

Maximilians-Universität München und der Felix Burda Stiftung ein Projekt zur Vorsorge bei familiärem Risiko für das KKK durch, abgekürzt FARKOR [20]. Im Rahmen dieses Projekts sollen Personen im Alter zwischen 25 und 50 Jahren mit einem familiär erhöhten Darmkrebsrisiko aufgrund einer positiven Familienanamnese eine intensiviertere Darmkrebsvorsorge erhalten. Langfristig soll dadurch die Sterblichkeit von Darmkrebs bei den Personen, die jünger sind als 50 Jahre, gesenkt werden. Das Projekt wird über den Innovationsfonds des G-BA für 3 Jahre gefördert und befindet sich derzeit in der Vorbereitungsphase. Es ist bisher nicht bekannt, welcher Fragebogen zur Erfassung der Familienanamnese eingesetzt werden soll.

Bereits im Rahmen der Recherche zum Projekt S11-01 [1] wurde das damals erst angelaufene Projekt „Familien schützen und stärken – Umgang mit familiärem Darmkrebs“ des Instituts für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie an der Ludwig-Maximilians-Universität München identifiziert [21]. Besonderes Interesse gilt den Ergebnissen der Validierung des in der Studie eingesetzten Fragebogens. Bisher sind keine Ergebnisse bekannt. Es bleibt unklar, ob die geplante Validierung auf bereits erkrankten Personen als Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern basiert. Damit entspräche die Studie nicht den Einschlusskriterien des Berichts.

Das Deutsche Krebsforschungszentrum führt derzeit die bevölkerungsbasierte RaPS-Studie – „Risiko-adaptierte Präventions-Strategien für Darmkrebs“ – durch [22]. Personen zwischen 40 und 54 Jahren erhalten zuerst einen Fragebogen, mit dem unter anderem die familiäre Vorbelastung erfasst wird. Personen, bei denen ein erhöhtes Darmkrebsrisiko festgestellt wurde, werden zu einem Beratungsgespräch in 1 der 3 teilnehmenden Studienzentren in Dresden, München oder Stuttgart eingeladen. Ein Ziel ist die Bestimmung der Prävalenz für eine positive Familienanamnese bezüglich Darmkrebs in Deutschland. Über die Homepage des Projekts ist bereits zu erfahren, dass von 28 952 Personen, die einen Online-Fragebogen ausgefüllt haben, 2693 Teilnehmer (9,4 %) angaben, dass mindestens 1 ihrer Verwandten 1. Grades an Darmkrebs erkrankt sei. Es ist nicht bekannt, welcher Fragebogen in dieser Studie zum Einsatz kam und ob dieser validiert war.

Die „Aktion 1.000 Leben retten Ruhr“ ist ein betriebliches Präventionsprojekt gegen Darmkrebs [23]. Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter von teilnehmenden Unternehmen erhalten einen Fragebogen, über den ihr persönliches Darmkrebsrisiko erfasst werden soll. Darüber hinaus können die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter selbst ein kostenloses Testset für einen FOBT bestellen. Es ist nicht bekannt, ob zu dem eingesetzten Fragebogen eine Validierung durchgeführt wurde.

A3.1.2.2 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurde keine systematische Übersicht identifiziert, die der Fragestellung entsprochen hat.

Außerdem wurden für die Anwendung der „Similar Articles“-Funktion in PubMed Schlüsselpublikationen identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A6.4. Dabei handelte es sich um Publikationen aus der bibliografischen Recherche, die im Volltext ausgeschlossen wurden, und um 2 Studien, die in den Abschlussbericht S11-01 [1] zu dieser Fragestellung eingeschlossen wurden.

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

A3.1.2.3 Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorenanfragen versendet (Tabelle 5). Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 5: Übersicht über Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
FRIDA.Frankfurt	<ul style="list-style-type: none"> ▪ War es Voraussetzung in der Studie, dass der Hausarzt der Indexpersonen gleichzeitig auch immer der Hausarzt aller Verwandten 1. Grades war (d. h., dem Hausarzt lagen für alle Verwandten 1. Grades die jeweiligen Patientenakten vor)? ▪ Falls nicht, auf welchen Informationen beruhte dann die Einschätzung des Hausarztes zum Vorliegen von Darmkrebs bei den Verwandten 1. Grades? ▪ Studienprotokoll 	ja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nein ▪ „Der Hausarzt betreute mehrheitlich auch die Verwandten 1. Grades der jeweiligen Indexpatienten [...]“. Es wurde davon ausgegangen, „dass einem Hausarzt in diesem Setting schwere Erkrankungen innerhalb einer Familie bekannt werden, auch wenn er nicht alle Verwandte hausärztlich versorgt“. ▪ Verweis auf: Siebenhofer 2015 et al. [11]
NCT02698462	<ul style="list-style-type: none"> ▪ in der Studie verwendeter Fragebogen ▪ Verifizierung der Angaben aus dem Fragebogen zur Familienanamnese ▪ Ergebnispublikation 	ja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Verweis auf: Kallenberg 2015 et al. [24] ▪ Bei Angabe einer positiven Familienanamnese im Fragebogen erfolgte die Verifizierung der Angaben durch eine Wissenschaftlerin oder einen Wissenschaftler gemeinsam mit der Studienteilnehmerin oder dem Studienteilnehmer. ▪ Studie läuft noch

A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnte keine relevante Studie identifiziert werden.

Somit wurden für das Teilziel B im Vergleich zum Abschlussbericht S11-01 [1], in den 2 Studien (Chang 2006 [4], Kerber 1997 [5]) eingeschlossen wurden, keine weiteren Studien identifiziert.

A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

Durch die Informationsbeschaffung wurden keine Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert.

A3.2 Umfassende Informationsbeschaffung für die Teilziele C und D

A3.2.1 Primäre Informationsquellen

A3.2.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 2 zeigt das Ergebnis der gemeinsamen systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss für die Teilziele C und D. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1. Die letzte Suche fand am 29.11.2017 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.3.

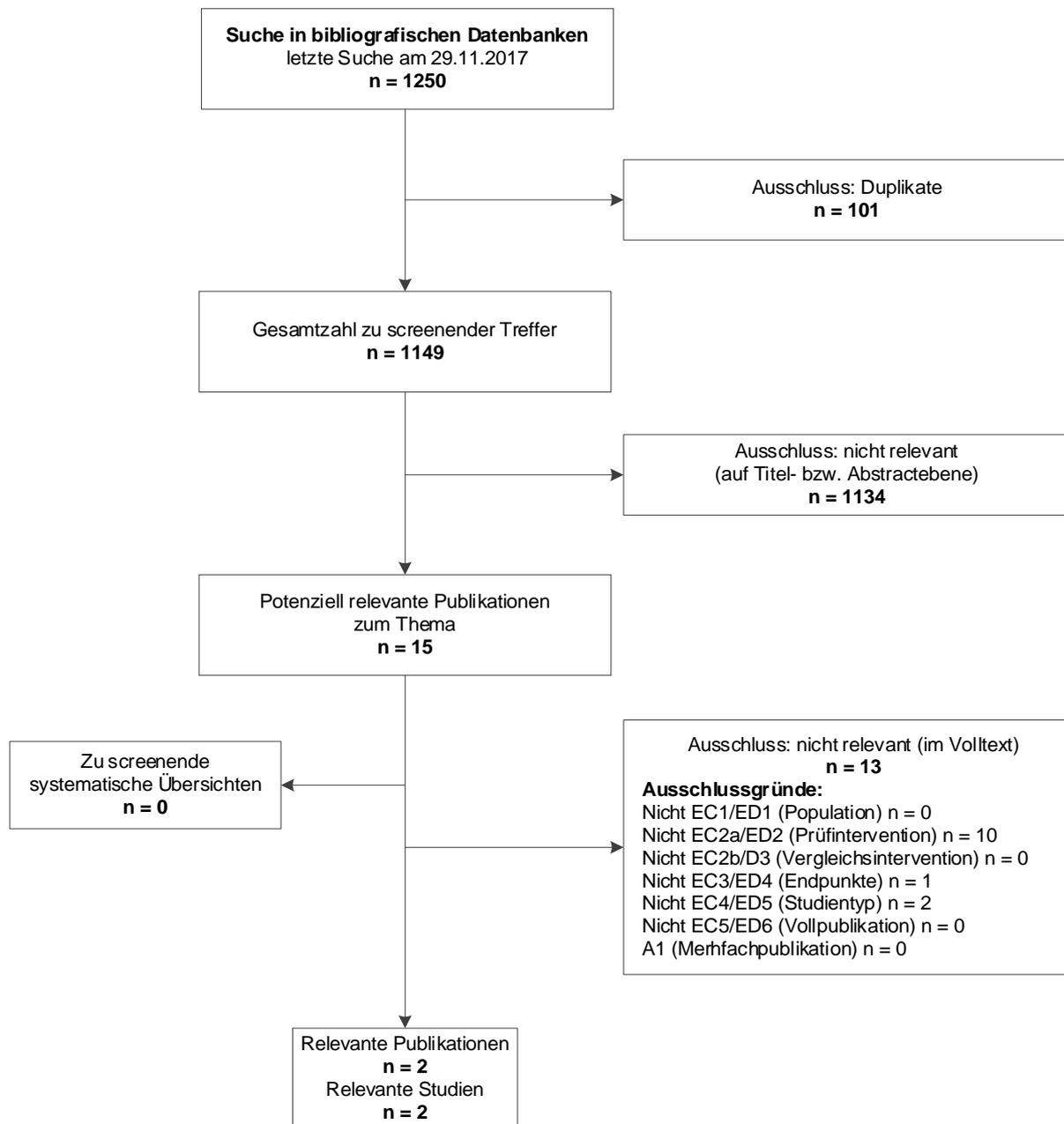


Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion für die Teilziele C und D

1 weitere relevante Publikation [7] zu 1 der beiden Studien wurde über das Rechercheergebnis von Projekt S11-01 identifiziert.

A3.2.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert (Tabelle 6):

Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studienregister-ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
ISRCTN82767023	FACTS	ISRCTN registry [9]	nein
NCT01075633 ^a	COLONFAM	ClinicalTrials.gov [25]	nein
a: Studienregistereintrag wurde über die Recherche zu Projekt S11-01 identifiziert			

In den Studienregistern wurde 1 laufende Studie ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt A3.2.4).

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A7.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 05.12.2017 statt.

A3.2.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

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

A3.2.2.1 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurde keine systematische Übersicht identifiziert, die der Fragestellung entsprochen hat.

Über die zusätzliche Sichtung von bekannten systematischen Übersichten in Bezug auf eingeschlossene randomisierte Screeningstudien konnte keine relevante Studie identifiziert werden (siehe Abschnitt A6.2). Dieser Ansatz sollte es ermöglichen, Studien zu identifizieren, die in der Normalbevölkerung durchgeführt wurden und Ergebnisse zur Mortalität beziehungsweise Morbidität lieferten. Weiter sollte für diese Studien geprüft werden, ob die Familienanamnese erhoben wurde, sodass Auswertungen zu einer Wechselwirkung zwischen der Familienanamnese und der Screeningmaßnahme möglich wären. Anschließend sollte auch geprüft werden, ob Publikationen mit relevanten Ergebnissen vorliegen.

Es konnten keine zusätzlichen randomisierten Studien zur Bewertung von Screeningmaßnahmen zum Darmkrebs identifiziert werden, die nicht schon bei der Erstellung des Abschlussberichts S11-01 bekannt waren. Für keine dieser Studien lagen verwertbare Ergebnisse zur Wechselwirkung zwischen der Familienanamnese und der Screeningmaßnahme vor (vgl. Tabelle 7).

Insgesamt fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

Tabelle 7: Randomisierte Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens von Screeningmaßnahmen zum Darmkrebs

Studienname / ausgewählte neueste (Design-)Publikationen / Studienregisternummer	Land	Studienbeginn	Altersgruppe	Intervention	Vergleich	Hinweis auf Erhebung der Familienanamnese
Studien, für die allgemeine Ergebnisse zu Effekten auf die Morbidität und Mortalität vorhanden sind						
Minnesota / [26] / –	USA	1975	mehrheitlich 50–80	gFOBT	Kontrolle	ja
Nottingham / [27] / –	Großbritannien	1981	45–74	gFOBT	Kontrolle	nein
Göteborg / [28,29] / ISRCTN58825135	Schweden	1982	60–64	gFOBT	Kontrolle	nein
Funen / [30,31]	Dänemark	1985	45–75	gFOBT	Kontrolle	nein
PLCO / [32] / NCT00002540 bzw. NCT01696981 ^a	USA	1993	55–74	flexible Sigmoidoskopie	Kontrolle	ja
SCORE / [33] / ISRCTN27814061	Italien	1995	55–64	flexible Sigmoidoskopie	Kontrolle	ja
UKFSST / [34] / ISRCTN28352761	Großbritannien	1996	55–64	flexible Sigmoidoskopie	Kontrolle	ja
NORCCAP / [35,36] / NCT00119912	Norwegen	1999	55–64 (gegen Ende der Studie auch 50–54)	flexible Sigmoidoskopie mit / ohne iFOBT	Kontrolle	ja
Laufende Studien, für die noch keine Ergebnisse zu Effekten auf die Morbidität und Mortalität vorliegen						
COLONPREV / [37] / NCT00906997	Spanien	2008	50–69	Koloskopie	iFOBT	ja
NordICC / [38,39] / NCT00883792	nordische Länder, Niederlande, Polen	2009	55–64	Koloskopie	Kontrolle	ja
Randomized controlled trial to evaluate the effectiveness of total colonoscopy in colorectal cancer screening / – / JPRN-UMIN000001980	Japan	2009	40–74	Koloskopie + FOBT	FOBT	ja ^b
CONFIRM / – / NCT01239082	USA	2012	50–75	Koloskopie	iFOBT	(ja) ^c
Pilot Study of a National Screening Programme for Bowel Cancer in Norway / [40] / NCT01538550	Norwegen	2012	50–74	flexible Sigmoidoskopie	iFOBT	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Randomisierte Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens von Screeningmaßnahmen zum Darmkrebs (Fortsetzung)

Studiename / ausgewählte neueste (Design-)Publikationen / Studienregisternummer	Land	Studienbeginn	Altersgruppe	Intervention	Vergleich	Hinweis auf Erhebung der Familienanamnese
Abgebrochene Studien						
SONOS / – / ISRCTN94861265, NTR1010 ^d	Niederlande	2007	50–75	iFOBT	Kontrolle	nein
<p>a: Der Registereintrag NCT00002540 bildete zunächst die gesamte PLCO-Studie für alle Indikationen ab (Screening auf Krebserkrankungen der Prostata, Lunge, des Darms und der Eierstöcke). Im September 2012 wurde dieser Eintrag dahin gehend verändert, dass er nun nur noch den Studienteil für die Indikation Prostata abbildet. Für die anderen Indikationen wurden neue Registereinträge angelegt; für die Indikation Darmkrebs erhielt dieser neue Registereintrag die Nummer NCT01696981.</p> <p>b: Die Tatsache, dass Personen mit HNPCC oder FAP aus der Studie ausgeschlossen wurden, legt nahe, dass die Familienanamnese erhoben wurde.</p> <p>c: Das Vorliegen bereits 1 an KRK erkrankten Verwandten 1. Grades jeglichen Alters führte zum Ausschluss von Personen aus der Studie. Insofern kann diese Studie per se keine relevanten Ergebnisse zu einer möglichen Wechselwirkung zwischen der Familienanamnese und der Screeningmaßnahme liefern.</p> <p>d: Nach Angaben des Autors wurde die Studie zwar registriert, aber nicht durchgeführt.</p> <p>FAP: familiäre adenomatöse Polyposis; FOBT: fäkaler Okkultbluttest; gFOBT: guajakbasierter FOBT; HNPCC: hereditäres nicht polypöses kolorektales Karzinom iFOBT: immunologischer FOBT</p>						

A3.2.2.2 Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorenanfragen versendet (Tabelle 11). Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 8: Übersicht über Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
zu Teilziel C			
Minnesota	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Auswertungen zur Wechselwirkung zwischen der Familienanamnese und der Screeningmaßnahme bei Personen unter 55 Jahren 	nein	-
Nottingham	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erhebung der Familienanamnese ▪ Auswertungen zur Wechselwirkung zwischen der Familienanamnese und der Screeningmaßnahme bei Personen unter 55 Jahren 	nein	-
UKFSST	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Auswertungen zur Wechselwirkung zwischen der Familienanamnese und der Screeningmaßnahme 	nein	-
NORCCAP	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Auswertungen zur Wechselwirkung zwischen der Familienanamnese und der Screeningmaßnahme bei Personen unter 55 Jahren 	nein	-
SONOS (ISRCTN94861 265)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ergebnispublikation ▪ Auswertungen zur Wechselwirkung zwischen der Familienanamnese und der Screeningmaßnahme 	ja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Studie wurde registriert, aber nicht durchgeführt.
COLONPREV	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ergebnispublikation ▪ Einschluss von Personen mit positiver Familienanamnese ▪ Auswertungen zur Wechselwirkung zwischen der Familienanamnese und der Screeningmaßnahme 	ja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Studie läuft noch. Die Auswertung der Ergebnisse zum Follow-up ist geplant für das Jahr 2020. ▪ Personen mit einem Verwandten 1. Grades mit KRK wurden eingeschlossen, wenn der Verwandte 1. Grades 60 Jahre oder älter war bei der Diagnose. ▪ Verweis auf: Quintero 2016 et al. [41]

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Übersicht über Autorenanfragen (Fortsetzung)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Pilot Study of a national screening Programme for Bowel Cancer in Norway (NCT01538550)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ergebnispublikation ▪ Erhebung der Familienanamnese ▪ Auswertungen zur Wechselwirkung zwischen der Familienanamnese und der Screeningmaßnahme 	nein	-
zu Teilziel D			
Eisinger 2001	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ergebnispublikation 	nein	-
FACTS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ angewendete Methoden zur Randomisierung ▪ familiäre Zugehörigkeiten unter den eingeschlossenen Personen ▪ separate Ergebnisdarstellung für die Altersgruppe unter 55 Jahren 	nein	-
KRK: kolorektales Karzinom			

A3.2.3 Resultierender Studienpool

Teilziel C

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnte keine relevante Studie identifiziert werden. Somit wurde für das Teilziel C wie auch schon im Abschlussbericht S11-01 keine Studie eingeschlossen.

Teilziel D

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 2 relevante Studien (5 Dokumente) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 9). Die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A6.1.

Tabelle 9: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Studienregister
COLONFAM	ja [8]	[25]
FACTS	ja [6,7]	[9]

Da für das Teilziel C keine relevante Studie identifiziert wurde, entfällt hierfür die Beschreibung der Studiencharakteristika und die die Ergebnisdarstellung. Die folgenden Abschnitte (A3.3 und A3.4) beziehen sich daher ausschließlich auf das Teilziel D.

A3.2.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 10 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 10: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Dokumentart, ggf. Studienregister-ID, Zitat	Studientyp	Geplante Fallzahl	Status (ggf. geplantes Studienende)
FAMCAP	Studienprotokoll [42], ClinicalTrials.gov, NCT02738359 [43]	RCT	3250	laufend (November 2023)
RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Die französische FAMCAP-Studie [43] schließt Personen ab 45 Jahre mit einer positiven Familienanamnese für das KRK ein. Teilnehmerinnen und Teilnehmer erhalten als Screeningmaßnahme eine Koloskopie, eine Kolonkapselendoskopie oder einen iFOBT. Die Studie soll einen Nachweis für die Nichtunterlegenheit der Kolonkapselendoskopie und des iFOBT gegenüber der Koloskopie zeigen hinsichtlich der Detektion von fortgeschrittenen kolorektalen Neoplasien und KRK. Auf Basis der Angaben aus dem Registereintrag und dem Studienprotokoll kann nicht abschließend beurteilt werden, ob die Studie Ergebnisse für die Berichtsfragestellung liefern kann.

A3.3 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien für Teilziel D

A3.3.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Details der eingeschlossenen Studien sind in Tabelle 11 bis Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Teilziel D)

Studie	Studiendesign	Personenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Rekrutierung	Interventionsdauer	Relevante Endpunkte ^a
FACTS	nicht randomisierte vergleichende Studie, multizentrisch, parallel	528 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 262 Interventionsgruppe, ▪ 266 Vergleichsgruppe 	Surveillance-koloskopie nach 6 Jahren (Gruppe A)	Surveillance-koloskopie nach 3 Jahren und nach 6 Jahren (Gruppe B)	Niederlande (2002–2007)	6 Jahre	primär: Vorliegen fortgeschrittener Adenome ^b sekundär: Auftreten kolorektales Karzinom
COLONFAM	nicht randomisierte vergleichende Studie, monozentrisch, parallel	6472 eingeschlossene Personen <ul style="list-style-type: none"> ▪ 784 Interventionsgruppe, ▪ 782 Vergleichsgruppe 	jährlicher iFOBT über 3 Jahre	einmalige Koloskopie	Teneriffa, Spanien (Januar 2006–Dezember 2010)	3 Jahre	primär: Vorliegen fortgeschrittener kolorektaler Neoplasien ^c sekundär: Vorliegen fortgeschrittener Adenome ^d , Auftreten kolorektales Karzinom ^d , Gesamtüberleben ^d , krankheitsspezifisches Überleben ^d , unerwünschte Ereignisse ^e
<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: in der Studie definiert als Adenome mit entweder einer hochgradigen Dysplasie, tubulovillöser oder villöser Architektur oder einer Größe von ≥ 1 cm im Durchmesser</p> <p>c: In der Studie definiert als fortgeschrittenes Adenom oder Krebs. Adenome mit einer Größe von ≥ 1 cm, mit einer hochgradigen Dysplasie, mit tubulovillöser oder villöser Architektur oder intramukosales Karzinom wurden als fortgeschritten klassifiziert.</p> <p>d: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar.</p> <p>e: keine Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, obwohl als sekundärer Endpunkt genannt</p> <p>iFOBT: immunologischer fäkaler Okkultbluttest</p>							

Tabelle 12: Ein- / Ausschlusskriterien für Personen in den Studien (Teilziel D)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
FACTS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ positive Familienanamnese bezüglich KRK (1 Verwandter 1. Grades mit KRK diagnostiziert im Alter von < 50 Jahren oder 2 Verwandte 1. Grades mit KRK unabhängig vom Alter bei der Diagnose) ▪ Alter: 45 bis 65 Jahre ▪ Personen, bei denen in der Koloskopie bei Baseline 0, 1 oder 2 Adenome entdeckt wurden 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ > 2 Verwandte 1. Grades mit KRK ▪ Verwandte 2. Grades mit KRK ▪ Krankheitsvorgeschichte einer entzündlichen Darmerkrankung ▪ vorheriger kolorektaler operativer Eingriff ▪ Verwandter mit KRK mit bekannter MSI oder starkem Verdacht auf das Lynch-Syndrom (z. B. Kombination aus KRK und Gebärmutterkörperkrebs)
COLONFAM	<ul style="list-style-type: none"> ▪ asymptomatischer Verwandter 1. Grades einer KRK-Patientin oder eines KRK-Patienten ▪ Alter: ≥ 40 Jahre oder 10 Jahre jünger als die jüngste Person mit KRK in der Familie ▪ bestätigte KRK-Diagnose der Indexperson und der entsprechenden Verwandten (endoskopisch, histopathologisch oder klinischer Befund oder dokumentiert durch den Hausarzt) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ vorherige Teilnahme an einer Früherkennungsuntersuchung für Darmkrebs ▪ Zugehörigkeit zur Risikogruppe aufgrund eines hereditären Darmkrebssyndroms ▪ Krankheitsvorgeschichte einer entzündlichen Darmerkrankung oder kolorektale Neoplasie (jegliche Adenome oder KRK) ▪ Symptomatik, die auf eine kolorektale Erkrankung hindeutet ▪ schwerwiegende Erkrankung (mit einer durchschnittlichen Lebenserwartung von < 5 Jahren oder eine chronische Erkrankung mit Patientenstatus ≥ 2)
KRK: kolorektales Karzinom; MSI: Mikrosatelliteninstabilität		

Tabelle 13: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien

Studie	Intervention	Vergleich
FACTS	Surveillancekoloskopie 6 Jahre nach Baselinekoloskopie	Surveillancekoloskopie 3 Jahre und 6 Jahre nach Baselinekoloskopie
COLONFAM	<p>jährlicher iFOBT über 3 Jahre</p> <p>Bei einem positiven Testergebnis^a erfolgte innerhalb von 6 Wochen eine Koloskopie.</p> <p>Personen, bei denen in der Koloskopie fortgeschrittene Adenome entdeckt wurden, sollten 3 Jahre nach der Polypektomie eine Surveillancekoloskopie erhalten.</p> <p>Alle Personen sollten eine Follow-up-Koloskopie erhalten, wenn mindestens 2 negative Testergebnisse vorlagen bzw. nach 36 Monaten.</p> <p>Eine Intervallkoloskopie war definiert als jede Koloskopie, die nach einem 1. negativen iFOBT durchgeführt wurde.</p>	<p>einmalige Koloskopie</p> <p>Personen, bei denen in der Koloskopie fortgeschrittene Adenome entdeckt wurden, sollten 3 Jahre nach der Polypektomie eine Surveillancekoloskopie erhalten.</p> <p>Personen, bei denen in der Baselinekoloskopie keine fortgeschrittene Neoplasie^b festgestellt wurde, sollten 5 Jahre nach Baseline eine Follow-up-Koloskopie erhalten.</p> <p>Eine Intervallkoloskopie war definiert als jede Koloskopie, die nach Baseline innerhalb der folgenden 36 Monate durchgeführt wurde.</p>
<p>a: Cut-off-Wert von 10 mg Hämoglobin (Hb)/g Stuhl (Äquivalent zu 50 ng Hb/ml Puffer)</p> <p>b: Neoplasie: In der Studie definiert als fortgeschrittenes Adenom oder Krebs. Adenome mit einer Größe von ≥ 1 cm mit einer hochgradigen Dysplasie, mit tubulovillöser oder villöser Architektur oder intramukosales Karzinom wurden als fortgeschritten klassifiziert.</p> <p>iFOBT: immunologischer fäkaler Okkultbluttest</p>		

Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulationen (Teilziel D)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Altersgruppe n (%)	Geschlecht [w / m] %	Familienanamnese KRK n (%)	Fortgeschrittene Adenome bei Baseline n (%)	Studienabbruch n (%)
FACTS							
Surveillancekoloskopie nach 6 Jahren (Gruppe A)	262	53,0 (49; 57) ^a	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 55 Jahre: 174 (66) ▪ > 55 Jahre: 88 (34) 	52 / 48	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 Verw. 1. G. < 50 Jahre: 129 (49) ▪ 2 Verw. 1. G jeden Alters: 133 (51) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nein: 257 (98,1) ▪ ja: 5 (1,9) 	12 (4,6) ^{b,c}
Surveillancekoloskopie nach 3 Jahren und nach 6 Jahren (Gruppe B)	266	53,5 (49; 58) ^a	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 55 Jahre: 57 (59) ▪ > 55 Jahre: 109 (41) 	62 / 38	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 Verw. 1. G. < 50 Jahre: 130 (49) ▪ 2 Verw. 1. G jeden Alters: 136 (51) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nein: 251 (94,4) ▪ ja: 15 (5,6) 	20 (7,5) ^{b,c}
COLONFAM							
jährlicher iFOBT über 3 Jahre	784	51,1 (9,6)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 50 Jahre: 380 (48,5) ▪ 50–59 Jahre: 242 (30,9) ▪ ≥ 60 Jahre: 162 (20,7) 	57 / 43	<ul style="list-style-type: none"> ▪ KRK-Indexfall ≥ 60 Jahre: 518 (66,1)^d ▪ 1 Verw. 1. G. mit KRK: 721 (92,0) ▪ 2 Verw. 1. G. mit KRK: 63 (8,0) 	k. A.	k. A.
einmalige Koloskopie	782	50,8 (9,5)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 50 Jahre: 408 (52,2) ▪ 50–59 Jahre: 209 (26,7) ▪ ≥ 60 Jahre: 165 (21,1) 	59 / 41	<ul style="list-style-type: none"> ▪ KRK-Indexfall ≥ 60 Jahre: 534 (68,3)^d ▪ 1 Verw. 1. G. mit KRK: 726 (92,8) ▪ 2 Verw. 1. G. mit KRK: 56 (7,2) 	k. A.	k. A.
<p>a: Median (1. Quartil; 3. Quartil) b: eigene Berechnungen c: Studienteilnahme zurückgezogen oder Lost to Follow-up d: Die Prozentangabe bezieht sich auf die Anzahl der teilnehmenden Verwandten 1. Grads, Doppelnennungen sind wahrscheinlich. iFOBT: immunologischer fäkaler Okkultbluttest; k. A.: keine Angabe; KRK: kolorektales Karzinom; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Personen; n: Anzahl Personen mit Ereignis; SD: Standardabweichung; Verw. 1. G: Verwandter 1. Grades; vs.: versus; w: weiblich</p>							

A3.3.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – nicht randomisierte Studien (Teilziel D)

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Teilnehmende Personen	Behandelnde Personen			
FACTS	ja	ja	nein	nein	ja	ja	hoch
COLONFAM	ja	ja	nein	ja	nein ^a	nein	hoch

a: keine Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, obwohl sekundärer Endpunkt

In der FACTS-Studie erfolgte die Gruppenzuteilung alternierend nach der Reihenfolge beim Einschluss. Folglich wurde die FACTS-Studie als nicht randomisierte Studie beziehungsweise als quasirandomisierte Studie betrachtet.

Für die COLONFAM-Studie ist zweifelhaft, dass Strukturgleichheit zwischen den Gruppen besteht. Der Teilnehmerfluss ist nicht nachvollziehbar, da lediglich bekannt ist, dass von 6472 Verwandten, die potenziell für die Studie infrage gekommen wären, 4554 nicht kontaktiert wurden oder eine Teilnahme ablehnten. Es ist davon auszugehen, dass die Verwandten 1. Grades schon vor der Einwilligung in die Studie wussten, welche Screeningmaßnahme sie erhalten sollten, und dadurch die Teilnahmeraten in den Gruppen unterschiedlich beeinflusst wurden. Folglich wurde die COLONFAM-Studie als nicht randomisierte Studie betrachtet.

A3.4 Patientenrelevante Endpunkte für Teilziel D

Für das Teilziel D lagen Ergebnisse aus 2 Studien vor. Nur die Ergebnisse der FACTS-Studie waren verwertbar. Die Ergebnisse der COLONFAM-Studie konnten nicht herangezogen werden, da keine Auswertung nach dem ITT-Prinzip erfolgte, sondern eine As-screened-Auswertung. Darüber hinaus waren für die Endpunkte Auftreten fortgeschrittener Adenome und Auftreten eines KRK die Nachbeobachtungszeiten zwischen den Gruppen nicht vergleichbar und der Anteil fehlender Werte in der Koloskopiegruppe lag bei 60 %. Im Folgenden werden für jeden patientenrelevanten Endpunkt, für den verwertbare Ergebnisse vorlagen, die Bewertung des Verzerrungspotenzials und die daraus abgeleitete Ergebnissicherheit dargestellt. Es erfolgt eine tabellarische Darstellung der Ergebnisse.

A3.4.1 Gesamtüberleben

Zum Endpunkt Gesamtüberleben wurden keine Daten berichtet.

A3.4.2 Krankheitsspezifisches (tumorspezifisches) Überleben

Zum Endpunkt krankheitsspezifisches (tumorspezifisches) Überleben wurden keine Daten berichtet.

A3.4.3 Auftreten des kolorektalen Karzinoms

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Auftreten des kolorektalen Karzinoms

Tabelle 16: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Auftreten eines kolorektalen Karzinoms

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
FACTS	hoch	unklar	nein ^a	unklar ^b	nein ^c	hoch
a: hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten (> 10 %) bzw. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte) b: aus Gruppe B nur Ergebnisse zum Zeitpunkt 3 Jahre c: relevanter Anteil von Extrakoloskopien und abweichenden Follow-up-Intervallen ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zum Auftreten des kolorektalen Karzinoms

Nach der 1. Surveillancekoloskopie nach 3 Jahren wurde bei 1 Person aus der Gruppe B ein neu aufgetretenes KRK diagnostiziert. Es handelte sich dabei um einen schlecht differenzierten Tumor in der linken Kolonbiegung. In Gruppe B fehlen zum Auftreten eines KRK Angaben für das Follow-up nach 6 Jahren. In Gruppe A ist bei keiner Person nach 6 Jahren ein KRK diagnostiziert worden.

Für diesen Endpunkt kann keine Aussage zum Nutzen oder Schaden einer Surveillancekoloskopie nach 6 Jahren im Vergleich zu einer zusätzlichen Surveillancekoloskopie nach 3 Jahren bei Personen mit erhöhtem Darmkrebsrisiko aufgrund einer positiven Familienanamnese getroffen werden.

A3.4.4 Auftreten fortgeschrittener Adenome

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Auftreten fortgeschrittener Adenome

Tabelle 17: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Auftreten fortgeschrittener Adenome

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
FACTS	hoch	nein	nein ^a	ja	nein ^b	hoch
<p>a: hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Personen (> 10 %) bzw. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte)</p> <p>b: relevanter Anteil von Extrakoloskopien und abweichenden Follow-up-Intervallen, fehlende Berücksichtigung der familiären Abhängigkeiten in den Gruppen und von Abhängigkeiten der Fälle mit fortgeschrittenen Adenomen in Gruppe B zwischen den Zeitpunkten</p> <p>ITT: Intention to treat</p>						

Ergebnisse zum Auftreten fortgeschrittener Adenome

Tabelle 18: Ergebnisse zum Auftreten fortgeschrittener Adenome

Studie Zeitpunkt der Erhebung	Surveillancekoloskopie nach 6 Jahren (Gruppe A)			Surveillancekoloskopie nach 3 Jahren und nach 6 Jahren (Gruppe B)			Intervention vs. Vergleich		
	N	Personen mit Ereignissen		N	Personen mit Ereignissen		OR	95 %-KI	p-Wert
		n	%		n	%			
FACTS									
Baseline	262	5	1,9	266	15	5,6	k. A.	k. A.	k. A.
nach 3 Jahren	-	-	-	255	9	3,5	n. b.	n. b.	n. b.
nach 6 Jahren	245	17	6,9	234	k. A. ^a	k. A.	n. b.	n. b.	n. b.
<p>a: In dem Zeitraum zwischen der 1. und 2. Surveillancekoloskopie (3. und 6. Jahr) sind bei 8 Personen (3,4 %) fortgeschrittene Adenome aufgetreten.</p> <p>k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Personen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Personen; n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; vs.: versus</p>									

Ein Vergleich der beiden Screeningstrategien ist nur möglich, wenn für beide Gruppen Ergebnisse für die gesamte Nachbeobachtungszeit von 6 Jahren vorliegen. In der Studie wurden aber die Ergebnisse für die Gruppe B jeweils separat für die 3-jährigen Screeningintervalle berichtet. Aufgrund der fehlenden Angaben zu den Abhängigkeiten der Personen mit fortgeschrittenen Adenomen zwischen den beiden Screeningzeitpunkten 3 und 6 Jahre (in

Gruppe B) konnten die Effektmaße zum Vergleich der beiden Surveillancestrategien nach 6 Jahren nicht berechnet werden.

Für diesen Endpunkt kann keine Aussage zum Nutzen oder Schaden einer Surveillancekoloskopie nach 6 Jahren im Vergleich zu einer zusätzlichen Surveillancekoloskopie nach 3 Jahren bei Personen mit erhöhtem Darmkrebsrisiko aufgrund einer positiven Familienanamnese getroffen werden.

A3.4.5 Direkte und indirekte Schäden aus diagnostischen Untersuchungen

Zum Endpunkt direkte und indirekte Schäden aus diagnostischen Untersuchungen wurden keine Daten berichtet.

A3.4.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine Daten berichtet.

A3.4.7 Metaanalysen

Die Durchführung von Metaanalysen war nicht möglich, da lediglich verwertbare Ergebnisse aus 1 Studie vorlagen.

A3.4.8 Sensitivitätsanalysen

Aufgrund der Datenlage entfielen Sensitivitätsanalysen.

A3.4.9 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren wurden nicht untersucht, da in der Studie selbst keine nach Subgruppen getrennten Daten vorlagen.

A4 Kommentare

A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden keine systematischen Übersichten identifiziert, die den Fragestellungen des Berichts entsprachen. Im Folgenden werden die systematischen Übersichten genannt, die für die Suche nach randomisierten Screeningstudien herangezogen wurden (vgl. Abschnitte A3.2.2.1 und A6.2).

Eine aktuelle systematische Übersicht zum Darmkrebsscreening wurde von Lin et al. 2016 für die AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) veröffentlicht [44]. Im Rahmen der Fragestellung nach der Effektivität eines Screeningprogramms zur Senkung der Inzidenz und Mortalität von Darmkrebs berücksichtigten die Autorinnen und Autoren nur Personen mit einem durchschnittlichen Risiko. Studien, in denen die Population ausschließlich aus Personen mit einer positiven Familienanamnese für das KRK bestand, wurden ausgeschlossen. In der systematischen Übersicht wurde die Effektivität eines Screenings bei Personen mit einem erhöhten Darmkrebsrisiko aufgrund einer positiven Familienanamnese nicht untersucht. Diese Einschränkung beschreiben die Autorinnen und Autoren selbst als eine Limitation ihrer Arbeit.

In der systematischen Übersicht Brenner et al. 2014 [45] zum Vergleich der beiden Screeningmaßnahmen Sigmoidoskopie und Koloskopie wird das Screening von Personen mit einem erhöhten Risiko aufgrund einer positiven Familienanamnese nicht thematisiert, ebenso wie in dem Cochrane Review Holme et al. 2013 [46], der die flexible Sigmoidoskopie mit dem FOBT für das Darmkrebsscreening vergleicht, sowie in der systematischen Übersicht Elmunzer et al. 2012 [47], die den Effekt der flexiblen Sigmoidoskopie als Screeningmaßnahme für Darmkrebs untersucht.

A4.2 Bericht im Vergleich zu Leitlinien

National

Die 2017 aktualisierte deutsche S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ [48] enthält gesonderte Screeningempfehlungen für Personen mit einem erhöhten Risiko für ein KRK, darunter auch für solche Personen mit einem familiär erhöhten Risiko, bei denen keine konkreten genetischen Ursachen identifiziert werden können. Die Feststellung eines erhöhten familiären Risikos erfolgt dabei über das ärztliche Anamnesegespräch. Dabei kann laut Leitlinie die Verwendung von standardisierten Fragebögen geeignet sein, um die Identifikation von Personen mit erhöhtem familiärem Risiko zu verbessern. Eine verpflichtende Erfassung der Familienanamnese ist nicht vorgesehen (konsensbasierte Empfehlung; Empfehlungsgrad 0). Es wird die Möglichkeit aufgezeigt, einen Fragebogen in die Check-up-Untersuchung zu integrieren, die ab einem Alter von 35 Jahren angeboten wird. In der Leitlinie wird auf verschiedene Internetquellen verwiesen, die einen Fragebogen zur Erfassung der Familienanamnese zur Verfügung stellen. Es wird darauf hingewiesen, dass der Fragebogen des Netzwerk gegen Darmkrebs e. V. als einziger evaluiert worden sei. Für weitere

Fragebögen lägen keine Daten vor. Bei der angegebenen Referenz handelt es sich um eine Publikation von Katalinic et al. aus dem Jahr 2009 [49], in der mittels Modellierung untersucht wurde, wie viele Personen anhand des Fragebogens des Netzwerk gegen Darmkrebs e. V. als Personen mit einem erhöhten familiären oder hereditären Darmkrebsrisiko eingestuft wurden. Eine eigene Validierung der diagnostischen Güte dieses Fragebogens wurde nicht vorgenommen. Die Autorinnen und Autoren haben eine systematische Literaturrecherche zur Validität von Fragebogenangaben durchgeführt und berichten eine Sensitivität von 53 bis 81 % unabhängig vom Erkrankungsstatus der befragten Person und eine Spezifität von 94 bis 99,5 % für gesunde Personen. In der Leitlinie wird weiter empfohlen, dass sich Verwandte 1. Grades von Patientinnen oder Patienten mit KRK (sogenannter Indexpatient) einer Koloskopie unterziehen sollten in einem Lebensalter, das 10 Jahre vor dem Auftreten der Erkrankung der Indexpatientin oder des Indexpatienten liegt. Spätestens im Alter von 40 bis 45 Jahren sollte aber eine Koloskopie erfolgen. Die Koloskopie sollte bei polypenfreiem Darm mindestens alle 10 Jahre wiederholt werden (konsensbasierte Empfehlung; Empfehlungsgrad B). Gleiches gilt für Verwandte 1. Grades von Patientinnen und Patienten, bei denen kolorektale Adenome vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert wurden (konsensbasierte Empfehlung; Empfehlungsgrad B). Die Festlegung auf ein 10-jähriges Screeningintervall wird damit begründet, dass zwar die maximale Länge des Screeningintervalls noch nicht eindeutig geklärt sei, es aber als wahrscheinlich gelte, dass 10 Jahre in der Regel ausreichend sind. Gleichzeitig wird darauf hingewiesen, dass dieses Intervall nicht überschritten werden sollte.

Die in der Leitlinie genannten Empfehlungen für Personen mit einem familiär erhöhten Risiko (Verwandte 1. Grades von Patientinnen und Patienten mit einem KRK oder mit kolorektalem Adenom) sind konsensbasiert und nicht evidenzbasiert. Trotz der unzureichenden Evidenz wird für die Empfehlung zur Früherkennungsuntersuchung der Empfehlungsgrad B vergeben. Da direkte Evidenz aus hochwertigen Studien nicht vorliegt, besteht bezüglich der Evidenzbasis kein Widerspruch zur vorliegenden Nutzenbewertung.

International

Die Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC) [50] hat ihre Empfehlungen zum Darmkrebsscreening („Recommendations on screening for colorectal cancer in primary care“) aus dem Jahr 2001 ebenfalls überarbeitet und 2016 neue Empfehlungen veröffentlicht. Es wird allerdings explizit darauf hingewiesen, dass sich diese ausschließlich auf asymptomatische Personen ab 50 Jahren beziehen, die kein erhöhtes Risiko für ein KRK haben. Diese sollten alle 2 Jahre einen FOBT (iFOBT oder gFOBT) durchführen lassen oder alle 10 Jahre eine flexible Sigmoidoskopie. Diese Empfehlungen gelten nicht bei Personen, bei denen 1 oder mehrere Verwandte 1. Grades ein KRK hatten.

Die U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) veröffentlichte wie die CTFPHC im Jahr 2016 aktualisierte Empfehlungen zum Darmkrebsscreening [51]. Auch diese Empfehlungen beziehen sich auf asymptomatische Personen ab 50 Jahren mit einem durchschnittlichen Darmkrebsrisiko. Die USPSTF hat daher nicht die Evidenz zum Screening von Personen mit

erhöhtem Risiko begutachtet. Im Vergleich zu den vorherigen Empfehlungen aus dem Jahr 2008 wird in der aktuellen Version hervorgehoben, dass aussagekräftige Evidenz vorliege, die zeige, dass besonders Personen im Alter von 50 bis 75 Jahren von dem Screening profitieren im Hinblick auf die Darmkrebsmortalität. Die verschiedenen Screeningstrategien (stuhlbasierter Test: g/iFOBT jährlich, fäkaler DNA-Test jährlich oder alle 3 Jahre; direkte Visualisierung: Koloskopie alle 10 Jahre, CT-Kolonografie alle 5 Jahre, flexible Sigmoidoskopie alle 5 Jahre, flexible Sigmoidoskopie alle 10 Jahre mit iFOBT jährlich) sind nicht mit Empfehlungsgraden versehen, sondern es wurden der Nutzen und die Risiken der einzelnen Maßnahmen gegenübergestellt. Es wird davon ausgegangen, dass sich die Teilnehmerrate des Screenings erhöht, wenn die Personen selbst eine informierte Entscheidung über die Untersuchung treffen können. Die USPSTF sieht die Erhöhung der Teilnehmerraten als bedeutendes Ziel an, da hierdurch die stärkste Senkung der Darmkrebsmortalität bewirkt werden könne.

Auch die U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer (MSTF) hat ihre Leitlinie zum Darmkrebscreening aktualisiert und im Jahr 2017 veröffentlicht [52]. Die MSTF repräsentiert das American College of Gastroenterology (ACG), die American Gastroenterological Association (AGA) und die American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE). Für Personen mit 1 Verwandten 1. Grades mit der Diagnose KRK oder einem dokumentierten fortgeschrittenen Adenom, welches im Alter von < 60 Jahren diagnostiziert wurde, schlägt die MSTF eine Koloskopie alle 5 Jahre vor, ab einem Lebensalter, welches 10 Jahre vor dem Diagnosealter der Indexpatientin oder des Indexpatienten liegt. Spätestens aber ab einem Alter von 40 Jahren sollte eine Koloskopie durchgeführt werden. Das Gleiche gilt für Personen mit 2 Verwandten 1. Grades mit der Diagnose KRK oder einem dokumentierten fortgeschrittenen Adenom in jedem Alter (in der Leitlinie bewertete Qualität der Evidenz: gering). Für Personen mit 1 Verwandten 1. Grades mit der Diagnose KRK oder einem dokumentierten fortgeschrittenen Adenom, welches im Alter von ≥ 60 Jahren diagnostiziert wurde, wird ein Screening ab 40 Jahren vorgeschlagen mit den Screeningmaßnahmen und Intervallen, die auch für Personen mit durchschnittlichem KRK-Risiko ab 50 Jahren empfohlen werden (Koloskopie alle 10 Jahre oder jährlicher FOBT; falls diese Screeningmaßnahmen abgelehnt werden, kann auf weitere, alternative Untersuchungsmöglichkeiten zurückgegriffen werden) (Qualität der Evidenz: sehr niedrig). Die gleiche Empfehlung wird für Personen mit 1 oder mehreren Verwandten 1. Grades mit dokumentierten fortgeschrittenen serratierten Läsionen ausgesprochen, auch wenn gegenwärtig keine eindeutige Evidenz dazu vorliegt. Für die Personen mit einer positiven Familienanamnese, denen eine Koloskopie empfohlen wurde, sollte 1 jährlicher FOBT angeboten werden, falls die Personen die Koloskopie ablehnen sollten (Qualität der Evidenz: mittel). Eine positive Familienanamnese in Form von Adenomen soll ausschließlich nur dann berücksichtigt werden, wenn eindeutig dokumentiert ist, dass bei den Verwandten 1. Grades fortgeschrittene Adenome vorlagen. Bei Unklarheit wird empfohlen, von nicht fortgeschrittenen Adenomen auszugehen. Die Leitlinie enthält weder Angaben dazu, wie das

familiäre Risiko bestimmt werden soll, noch dazu, wie die Erfassung in eine Screeningstrategie integriert werden kann.

Aktuelle Leitlinien wie die der USPSTF und der CTFPHC enthalten entweder keine Empfehlungen für Personen mit einem erhöhten Darmkrebsrisiko aufgrund einer positiven Familienanamnese oder die Empfehlungen basieren auf einem sehr geringen Evidenzlevel wie in der Leitlinie der MSTF.

A5 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bewertung des Nutzens einer Früherkennungsuntersuchung für Personen unter 55 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko: Abschlussbericht; Auftrag S11-01 [online]. 29.05.2013 [Zugriff: 02.11.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 166). URL: https://www.iqwig.de/download/S11-01_Abschlussbericht_Fruherkennungsuntersuchung-bei-familiaerem-Darm....pdf.
2. Medical Services Advisory Committee. Guidelines for the assessment of diagnostic technologies. Canberra: MSAC; 2005.
3. Donegan E, Gajraj E, Garner S, Garrett Z, Lord J. Briefing paper for methods review workshop on diagnostic technologies [online]. 30.11.2007 [Zugriff: 11.03.2008]. URL: <http://www.nice.nhs.uk/media/8AD/5C/FinalBriefingPaperDiagnosticsAMENDED120707.pdf>.
4. Chang ET, Smedby KE, Hjalgrim H, Glimelius B, Adami HO. Reliability of self-reported family history of cancer in a large case-control study of lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(1): 61-68.
5. Kerber RA, Slattery ML. Comparison of self-reported and database-linked family history of cancer data in a case-control study. *Am J Epidemiol* 1997; 146(3): 244-248.
6. Hennink SD, Van der Meulen-de Jong AE, Wolterbeek R, Crobach ASLP, Becx MCJM, Crobach WFSJ et al. Randomized comparison of surveillance intervals in familial colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33(35): 4188-4193.
7. Van der Meulen-de Jong AE, Morreau H, Becx MC, Crobach LF, Van Haastert M, Ten Hove WR et al. High detection rate of adenomas in familial colorectal cancer. *Gut* 2011; 60(1): 73-76.
8. Quintero E, Carrillo M, Gimeno-Garcia AZ, Hernandez-Guerra M, Nicolas-Perez D, Alonso-Abreu I et al. Equivalency of fecal immunochemical tests and colonoscopy in familial colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 2014; 147(5): 1021-1030.e1.
9. Leiden University Medical Center. Comparison of intervals between colonoscopic examinations in familial colorectal cancer: the Dutch familial colorectal cancer surveillance study (the FACTS study) group [online]. In: *ISRCTN Registry*. 04.12.2014 [Zugriff: 22.01.2018]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN82767023>.
10. Kone I, Siebenhofer A, Hartig J, Plath J. Validierung eines 4-Item-Fragebogens zum familiären und hereditären Darmkrebsrisiko in der Hausarztpraxis. *Gesundheitswesen* 20.04.2016 [Epub ahead of print].
11. Siebenhofer A, Plath J, Taubenroth M, Singer S, Hechtner M, Dahlhaus A et al. Positive family history of colorectal cancer in a general practice setting [FRIDA.Frankfurt]: study protocol of a of a cross-sectional study. *BMC Cancer* 2015; 15: 605.

12. Plath J (Goethe-Universität Frankfurt am Main). Ihre Anfrage: Nutzenbewertung Darmkrebsfrüherkennung bei Personen unter 55 Jahren mit familiärem Risiko. E-Mail an Kracht M (IQWiG). 21.12.2017.
13. Eisinger F, Giordanella JP, Brigand A, Didelot R, Jacques D, Schenowitz G et al. Cancer prone persons: a randomized screening trial based on colonoscopy: background, design and recruitment. *Fam Cancer* 2001; 1(3-4): 175-179.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
15. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O 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.
16. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
17. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events: add nothing to nothing and succeed nevertheless. *Stat Med* 2015; 34(7): 1097-1116.
18. Felix Burda Stiftung. Fragebogen zum familiären Darmkrebsrisiko [online]. [Zugriff: 10.11.2017]. URL: https://www.felix-burda-stiftung.de/sites/default/files/documents/Fragebogen_famili%C3%A4rer%20DK_2016.pdf.
19. Plath J, Siebenhofer A, Kone I, Hechtner M, Schulz-Rothe S, Beyer M et al. Frequency of a positive family history of colorectal cancer in general practice: a cross-sectional study. *Fam Pract* 2017; 34(1): 30-35.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss, Innovationsausschuss. FARKOR: Vorsorge bei familiärem Risiko für das kolorektale Karzinom (KRK) [online]. [Zugriff: 15.11.2017]. URL: <https://innovationsfonds.g-ba.de/projekte/neue-versorgungsformen/farkor-vorsorge-bei-familiaerem-risiko-fuer-das-kolorektale-karzinom-krk.106>.
21. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. Familie schützen und stärken: Umgang mit familiärem Darmkrebs [online]. 15.04.2015 [Zugriff: 15.11.2017]. URL: https://www.lgl.bayern.de/gesundheit/gesundheitsversorgung/informationsplattform_versorgungsforschung/akteure/Imumueibe_schwpkt4.htm.
22. Deutsches Krebsforschungszentrum. RaPS-Studie: Risiko-adaptierte Präventions-Strategien für Darmkrebs [online]. [Zugriff: 15.11.2017]. URL: <http://www.rapsstudie.de/raps/home.html>.

23. Initiativkreis Ruhr. Aktion 1.000 Leben retten Ruhr: Gemeinschaftsaktion gegen Darmkrebs in der Metropolregion Ruhr [online]. [Zugriff: 13.03.2018]. URL: <http://194.245.151.44/projekte/aktion-1-000-leben-retten/>.
24. Kallenberg FG, IJspeert JE, Bossuyt PM, Aalfs CM, Dekker E. Validation of an online questionnaire for identifying people at risk of familial and hereditary colorectal cancer. *Fam Cancer* 2015; 14(3): 401-410.
25. Quintero E. Colorectal cancer screening in familiar-risk population: immunochemical fecal occult blood testing versus colonoscopy (COLONFAM) [online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.03.2010 [Zugriff: 31.05.2012]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01075633>.
26. Shaikat A, Mongin SJ, Geisser MS, Lederle FA, Bond JH, Mandel JS et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013; 369(12): 1106-1114.
27. Scholefield JH, Moss SM, Mangham CM, Whyntes DK, Hardcastle JD. Nottingham trial of faecal occult blood testing for colorectal cancer: a 20-year follow-up. *Gut* 2012; 61(7): 1036-1040.
28. Kewenter J, Björk S, Haglind E, Smith L, Svanvik J, Ahren C. Screening and rescreening for colorectal cancer: a controlled trial of fecal occult blood testing in 27,700 subjects. *Cancer* 1988; 62(3): 645-651.
29. Lindholm E, Brevinge H, Haglind E. Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Br J Surg* 2008; 95(8): 1029-1036.
30. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996; 348(9040): 1467-1471.
31. Kronborg O, Fenger C, Sondergaard O, Pedersen KM, Olsen J. Initial mass screening for colorectal cancer with fecal occult blood test: a prospective randomized study at Funen in Denmark. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22(6): 677-686.
32. Schoen RE, Razzak A, Yu KJ, Berndt SI, Firl K, Riley TL et al. Incidence and mortality of colorectal cancer in individuals with a family history of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2015; 149(6): 1438-1445e1.
33. Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, Risio M, Sciallero S, Zappa M et al. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian randomized controlled trial-SCORE. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(17): 1310-1322.
34. Atkin W, Wooldrage K, Parkin DM, Kralj-Hans I, MacRae E, Shah U et al. Long term effects of once-only flexible sigmoidoscopy screening after 17 years of follow-up: the UK flexible sigmoidoscopy screening randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389(10076): 1299-1311.

35. Berstad P, Loberg M, Larsen IK, Kalager M, Holme O, Botteri E et al. Long-term lifestyle changes after colorectal cancer screening: randomised controlled trial. *Gut* 2015; 64(8): 1268-1276.
36. Holme O, Bretthauer M, Eide TJ, Loberg EM, Grzyb K, Loberg M et al. Long-term risk of colorectal cancer in individuals with serrated polyps. *Gut* 2015; 64(6): 929-936.
37. Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanas A et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2012; 366(8): 697-706.
38. Nordic-European Initiative on Colorectal Cancer. NordICC study protocol: version MB 270510 [online]. In: Cancer Registry of Norway. [Zugriff: 02.06.2012]. URL: http://www.kreftregisteret.no/PageFiles/2151/NordICC%20protocol%20MB_270510.pdf.
39. Bretthauer M, Kaminski MF, Loberg M, Zauber AG, Regula J, Kuipers EJ et al. Population-based colonoscopy screening for colorectal cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016; 176(7): 894-902.
40. Kirkoen B, Berstad P, Botteri E, Avitsland TL, Ossum AM, De Lange T et al. Do no harm: no psychological harm from colorectal cancer screening. *Br J Cancer* 2016; 114(5): 497-504.
41. Quintero E, Carrillo M, Leoz ML, Cubiella J, Gargallo C, Lanas A et al. Risk of advanced neoplasia in first-degree relatives with colorectal cancer: a large multicenter cross-sectional study. *PLoS Med* 2016; 13(5): e1002008.
42. Hospices Civils de Lyon, Institut National du Cancer, Hôpital Edouard Herriot. Efficacy of colonoscopy, colon capsule and fecal immunological test for colorectal cancer screening, in first degree relatives of patients with colorectal neoplasia: a prospective randomized study; FAMCAP study; version n°6 [online]. 11.07.2017 [Zugriff: 07.03.2018]. URL: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/59/NCT02738359/Prot_000.pdf.
43. Hôpital Edouard Herriot. Efficacy of colonoscopy, colon capsule and fecal immunological test for colorectal cancer screening (FAMCAP): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.01.2018 [Zugriff: 22.01.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738359>.
44. Lin JS, Piper MA, Perdue LA, Rutter C, Webber EM, O'Connor E et al. Screening for colorectal cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force [online]. 06.2016 [Zugriff: 12.03.2018]. (Evidence Synthesis; Band 135). URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0088816/pdf/PubMedHealth_PMH0088816.pdf.
45. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ* 2014; 348: g2467.

46. Holme Ø, Bretthauer M, Fretheim A, Odgaard-Jensen J, Hoff G. Flexible sigmoidoscopy versus faecal occult blood testing for colorectal cancer screening in asymptomatic individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (9): CD009259.
47. Elmunzer BJ, Hayward RA, Schoenfeld PS, Saini SD, Deshpande A, Waljee AK. Effect of flexible sigmoidoscopy-based screening on incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2012; 9(12): e1001352.
48. Leitlinienprogramm Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, Deutschen Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom: Langversion 2.0 [online]. 11.2017 [Zugriff: 21.12.2017]. URL: http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Kolorektales_Karzinom/Version_2.0/LL_KRK_Langversion_2.0.pdf.
49. Katalinic A, Raspe H, Waldmann A. Identifikation von Personen mit familiärem oder hereditärem Darmkrebsrisiko mittels eines Fragebogens zur Familienanamnese. *Z Gastroenterol* 2009; 47(11): 1125-1131.
50. Bacchus CM, Dunfield L, Gorber SC, Holmes NM, Birtwhistle R, Dickinson JA et al. Recommendations on screening for colorectal cancer in primary care. *CMAJ* 2016; 188(5): 340-348.
51. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW, Jr., Garcia FAR et al. Screening for colorectal cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2016; 315(23): 2564-2575.
52. Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, Kaltenbach T et al. Colorectal cancer screening: recommendations for physicians and patients from the U.S. Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2017; 112(7): 1016-1030.
53. Wilczynski NL, Haynes RB. EMBASE search strategies for identifying methodologically sound diagnostic studies for use by clinicians and researchers. *BMC Med* 2005; 3: 7.
54. Wong SSL, 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.

A6 Studienlisten

A6.1 Liste der eingeschlossenen Studien Teilziel D

FACTS

Hennink SD, Van der Meulen-de Jong AE, Wolterbeek R, Crobach ASLP, Bexx MCJM, Crobach WFSJ et al. Randomized comparison of surveillance intervals in familial colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33(35): 4188-4193.

Leiden University Medical Center. Comparison of intervals between colonoscopic examinations in familial colorectal cancer: the Dutch familial colorectal cancer surveillance study (the FACTS study) group [online]. In: *ISRCTN Registry*. 04.12.2014 [Zugriff: 22.01.2018]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN82767023>.

Van der Meulen-de Jong AE, Morreau H, Bexx MC, Crobach LF, Van Haastert M, Ten Hove WR et al. High detection rate of adenomas in familial colorectal cancer. *Gut* 2011; 60(1): 73-76.

COLONFAM

Quintero E, Carrillo M, Gimeno-Garcia AZ, Hernandez-Guerra M, Nicolas-Perez D, Alonso-Abreu I et al. Equivalency of fecal immunochemical tests and colonoscopy in familial colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 2014; 147(5): 1021-1030.e1.

Quintero E. Colorectal cancer screening in familiar-risk population: immunochemical fecal occult blood testing versus colonoscopy (COLONFAM) [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 05.03.2010 [Zugriff: 31.05.2012]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01075633>.

A6.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichten zur Identifizierung von Screeningstudien

1. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ* 2014; 348: g2467.
2. Elmunzer BJ, Hayward RA, Schoenfeld PS, Saini SD, Deshpande A, Waljee AK. Effect of flexible sigmoidoscopy-based screening on incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2012; 9(12): e1001352.
3. Holme Ø, Bretthauer M, Fretheim A, Odgaard-Jensen J, Hoff G. Flexible sigmoidoscopy versus faecal occult blood testing for colorectal cancer screening in asymptomatic individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (9): CD009259.
4. Lin JS, Piper MA, Perdue LA, Rutter C, Webber EM, O'Connor E et al. Screening for colorectal cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force [online]. 06.2016 [Zugriff: 12.03.2018]. (Evidence Synthesis; Band 135). URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0088816/pdf/PubMedHealth_PMH0088816.pdf.

A6.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Teilziel B

Nicht EB1

1. Dekker N, Hermens RPMG, Mensenkamp AR, Van Zelst-Stams WAG, Hoogerbrugge N. Easy-to-use online referral test detects most patients with a high familial risk of colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2014; 16(1): O26-O34.
2. Feero WG, Facio FM, Glogowski EA, Hampel HL, Stopfer JE, Eidem H et al. Preliminary validation of a consumer-oriented colorectal cancer risk assessment tool compatible with the US Surgeon General's My Family Health Portrait. *Genet Med* 2015; 17(9): 753-756.
3. Kallenberg FGJ, IJspeert JEG, Bossuyt PMM, Aalfs CM, Dekker E. Validation of an online questionnaire for identifying people at risk of familial and hereditary colorectal cancer. *Fam Cancer* 2015; 14(3): 401-410.
4. Schürmanns K, Gelos M, Felder G, Schneider R, Möslein G. Kann mit einem Online-Risikotest die Risikopopulation für familiären und erblichen Darmkrebs erreicht und ihr Vorsorgeverhalten positiv beeinflusst werden? *Dtsch Med Wochenschr* 2014; 139(18): 935-940.

Nicht EB2

1. Carroll JC, Campbell-Scherer D, Permaul JA, Myers J, Manca DP, Meaney C et al. Assessing family history of chronic disease in primary care: prevalence, documentation, and appropriate screening. *Can Fam Physician* 2017; 63(1): e58-e67.
2. Emery JD, Reid G, Prevost AT, Ravine D, Walter FM. Development and validation of a family history screening questionnaire in Australian primary care. *Ann Fam Med* 2014; 12(3): 241-249.
3. Fiederling J, Shams AZ, Haug U. Validity of self-reported family history of cancer: a systematic literature review on selected cancers. *Int J Cancer* 2016; 139(7): 1449-1460.
4. Kone I, Siebenhofer A, Hartig J, Plath J. Validierung eines 4-Item-Fragebogens zum familiären und hereditären Darmkrebsrisiko in der Hausarztpraxis. *Gesundheitswesen* 20.04.2016 [Epub ahead of print].
6. Schultz M, Seo SB, Holt A, Regenbrecht H. Family history assessment for colorectal cancer (CRC) risk analysis: comparison of diagram- and questionnaire-based web interfaces. *BMC Med Inform Decis Mak* 2015; 15: 95.
7. Walter FM, Prevost AT, Birt L, Grehan N, Restarick K, Morris HC et al. Development and evaluation of a brief self-completed family history screening tool for common chronic disease prevention in primary care. *Br J Gen Pract* 2013; 63(611): e393-e400.
8. White A, Vernon SW, Eberth JM, Tiro JA, Coan SP, Abotchie PN et al. Correlates of self-reported colorectal cancer screening accuracy in a multi-specialty medical group practice. *Open J Epidemiol* 2013; 3(1): 20-24.

Nicht EB3

1. Birt L, Emery JD, Prevost AT, Sutton S, Walter FM. Psychological impact of family history risk assessment in primary care: a mixed methods study. *Fam Pract* 2014; 31(4): 409-418.

Nicht EB4

1. Fardet A, Druesne-Pecollo N, Touvier M, Latino-Martel P. Do alcoholic beverages, obesity and other nutritional factors modify the risk of familial colorectal cancer? A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017; 119: 94-112.

Teilziele C und D**Nicht EC2a/ED2**

1. Aslanian HR, Shieh FK, Chan FW, Ciarleglio MM, Deng Y, Rogart JN et al. Nurse observation during colonoscopy increases polyp detection: a randomized prospective study. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(2): 166-172.

2. Castro I, Cubiella J, Rivera C, Gonzalez-Mao C, Vega P, Soto S et al. Fecal immunochemical test accuracy in familial risk colorectal cancer screening. *Int J Cancer* 2014; 134(2): 367-375.

3. Gjostein DK, Huitfeldt A, Loberg M, Adami HO, Garborg K, Kalager M et al. Incentives and participation in a medical survey. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2016; 136(12-13): 1082-1087.

4. Kallenberg FGJ, Vleugels JLA, De Wijkerslooth TR, Stegeman I, Stoop EM, Van Leerdam ME et al. Adding family history to faecal immunochemical testing increases the detection of advanced neoplasia in a colorectal cancer screening programme. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44(1): 88-96.

5. Lesne A, Rouquette O, Touzet S, Petit-Laurent F, Tournalias G, Pasquion A et al. Adenoma detection with blue-water infusion colonoscopy: a randomized trial. *Endoscopy* 2017; 49(8): 765-775.

6. Leung J, Mann S, Siao-Salera R, Ngo C, McCreery R, Canete W et al. Indigocarmine added to the water exchange method enhances adenoma detection: a RCT. *J Interv Gastroenterol* 2012; 2(3): 106-111.

7. Leung J, Mann S, Siao-Salera R, Ngo C, Saroufeem R, McCreery R et al. Water exchange screening colonoscopy with or without indigo carmine in detecting overall and proximal colon adenoma: randomized controlled trial. *J Interv Gastroenterol* 2014; 4(1): 2-7.

8. Levy BT, Xu Y, Daly JM, Ely JW. A randomized controlled trial to improve colon cancer screening in rural family medicine: an Iowa Research Network (IRENE) study. *J Am Board Fam Med* 2013; 26(5): 486-497.

9. Regge D, Iussich G, Senore C, Correale L, Hassan C, Bert A et al. Population screening for colorectal cancer by flexible sigmoidoscopy or CT colonography: study protocol for a multicenter randomized trial. *Trials* 2014; 15: 97.

10. Sano Y, Fujii T, Matsuda T, Oda Y, Kudo S, Igarashi M et al. Study design and patient recruitment for the Japan polyp study. *Open Access J Clin Trials* 2014; 6: 37-44.

Nicht EC3/ED4

1. Adrian-de-Ganzo Z, Alarcon-Fernandez O, Ramos L, Gimeno-Garcia A, Alonso-Abreu I, Carrillo M et al. Uptake of colon capsule endoscopy vs colonoscopy for screening relatives of patients with colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(13): 2293-2301.e1.

Nicht EC4/ED5

1. Schoen RE, Razzak A, Yu KJ, Berndt SI, Firl K, Riley TL et al. Incidence and mortality of colorectal cancer in individuals with a family history of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2015; 149(6): 1438-1445.e1.

2. Zavoral M, Majek O, Tacheci I, Benes M, Drastich P, Vojtechova G et al. The efficiency of colonic capsule endoscopy in detection of colorectal polyps and cancers compared to colonoscopy: multicenter, prospective, cross-over study [Tschechisch]. *Gastroent Hepatol* 2014; 68(3): 218-224.

A6.4 Liste der Schlüsselpublikationen für die Anwendung der „Similar Articles“-Funktion in PubMed

1. Carroll JC, Campbell-Scherer D, Permaul JA, Myers J, Manca DP, Meaney C et al. Assessing family history of chronic disease in primary care: prevalence, documentation, and appropriate screening. *Can Fam Physician* 2017; 63(1): e58-e67.
2. Emery JD, Reid G, Prevost AT, Ravine D, Walter FM. Development and validation of a family history screening questionnaire in Australian primary care. *Ann Fam Med* 2014; 12(3): 241-249.
3. Kone I, Siebenhofer A, Hartig J, Plath J. Validierung eines 4-Item-Fragebogens zum familiären und hereditären Darmkrebsrisiko in der Hausarztpraxis. *Gesundheitswesen* 20.04.2016 [Epub ahead of print].
4. Walter FM, Prevost AT, Birt L, Grehan N, Restarick K, Morris HC et al. Development and evaluation of a brief self-completed family history screening tool for common chronic disease prevention in primary care. *Br J Gen Pract* 2013; 63(611): e393-e400.
5. Chang ET, Smedby KE, Hjalgrim H, Glimelius B, Adami HO. Reliability of self-reported family history of cancer in a large case-control study of lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(1): 61-68.
6. Kerber RA, Slattery ML. Comparison of self-reported and database-linked family history of cancer data in a case-control study. *Am J Epidemiol* 1997; 146(3): 244-248.

A7 Suchstrategien

A7.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

Teilziel B

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations November 22, 2017
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to November Week 3 2017
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update November 22, 2017
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print November 22, 2017

#	Searches
1	exp Colorectal Neoplasms/
2	((colorectal* or rectal* or colon* or sigma* or sigmo* or rectum*) and (cancer? or metastas* or tumor? or tumour? or carcinom* or adenoma* or adenocarcinom* or neoplas* or malignan*)).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	Medical History Taking/
9	Interviews as Topic/
10	"Surveys and Questionnaires"/
11	(interview* or self-report*).ab,ti.
12	(medical adj3 (history or histories or record*)).ab,ti.
13	(questionnaire* or surveillance).ab,ti.
14	or/8-13
15	and/3,7,14
16	15 not (exp animals/ not humans.sh.)
17	..1/ 16 yr=2012-Current

2. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search ((colorectal*[tiab] or rectal*[tiab] or colon*[tiab] or sigma*[tiab] or sigmo*[tiab] or rectum*[tiab]) and (cancer*[tiab] or metastas*[tiab] or tumor*[tiab] or tumour*[tiab] or carcinom*[tiab] or adenoma*[tiab] or adenocarcinom*[tiab] or neoplas*[tiab] or malignan*[tiab]))
#2	Search (famil*[tiab] AND histor*[tiab])
#3	Search ((famil*[tiab] or sibling*[tiab] or parent*[tiab]) and (risk[tiab] or aggregation[tiab] or cancer[tiab]))
#4	Search (degree[tiab] and relative*[tiab])
#5	Search (#2 OR #3 OR #4)
#6	Search (interview*[tiab] or self-report*[tiab])
#7	Search (medical[tiab] and (history[tiab] or histories[tiab] or record*[tiab]))
#8	Search (questionnaire*[tiab] or surveillance[tiab])
#9	Search (#6 OR #7 OR #8)
#10	Search (#1 AND #5 AND #9)
#11	Search (#10 not medline[sb])
#12	Search (#11 AND 2012:2017 [DP])

3. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2017 November 22

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersichten: Die Suche mit einem sensitiven diagnostischen Suchfilter identifiziert auch systematische Übersichten [130]. Deshalb wurde auf die Verwendung eines separaten Suchfilters nach systematischen Übersichten verzichtet.
- Diagnostische Studien: Wilczynski [53] – High sensitivity strategy

#	Searches
1	exp Colon cancer/
2	exp Rectum cancer/
3	((colorectal* or rectal* or colon* or sigma* or sigmo* or rectum*) and (cancer? or metastas* or tumor? or tumour? or carcinom* or adenoma* or adenocarcinom* or neoplas* or malignan*)).ab,ti.
4	or/1-3
5	Family history/
6	Familial cancer/
7	Familial disease/

#	Searches
8	(famil* adj3 histor*).ab,ti.
9	((famil* or sibling* or parent*) adj5 (risk* or aggregation or cancer)).ab,ti.
10	(degree adj3 relative*).ab,ti.
11	or/5-10
12	exp Interview/
13	exp Questionnaire/
14	Medical record/
15	Self report/
16	Medical documentation/
17	(interview* or self-report*).ab,ti.
18	(medical adj3 (history or histories or record*)).ab,ti.
19	(questionnaire* or surveillance).ab,ti.
20	or/12-19
21	di.fs.
22	(predict* or specificity).tw.
23	or/21-22
24	and/4,11,20,23
25	24 not medline*.cr.
26	25 not (exp animal/ not exp humans/)
27	26 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 11 of 12, November 2017

ID	Search
#1	[mh "Colorectal Neoplasms "]
#2	((colorectal* or rectal* or colon* or sigma* or sigmo* or rectum*) and (cancer? or metastas* or tumor? or tumour? or carcinom* or adenoma* or adenocarcinom* or neoplas* or malignan*)):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 ^"Medical History Taking "]

ID	Search
#9	[mh ^"Interviews as Topic "]
#10	[mh ^"Surveys and Questionnaires "]
#11	(interview* or self-report*):ti,ab
#12	(medical near/3 (history or histories or record*)):ti,ab
#13	(questionnaire* or surveillance):ti,ab
#14	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13
#15	#3 and #7 and #14 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)

5. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: Centre for Reviews and Dissemination

- HTA

Line	Search
1	(MeSH DESCRIPTOR Colorectal Neoplasms EXPLODE ALL TREES)
2	((colorectal* or rectal* or colon* or sigma* or sigmo* or rectum*) and (cancer* or metastas* or tumor* or tumour* or carcinom* or adenoma* or adenocarcinom* or neoplas* or malignan*))
3	(#1 OR #2)
4	(famil* AND histor*)
5	((famil* or sibling* or parent*) AND (risk* or aggregation or cancer))
6	(degree AND relative*)
7	(#4 OR #5 OR #6)
8	(MeSH DESCRIPTOR Medical History Taking EXPLODE ALL TREES)
9	(MeSH DESCRIPTOR Interviews as Topic EXPLODE ALL TREES)
10	(MeSH DESCRIPTOR Surveys and Questionnaires EXPLODE ALL TREES)
11	(interview* or self-report*)
12	(medical AND (history or histories or record*))
13	(questionnaire* or surveillance)
14	(#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13)
15	#3 AND #7 AND #14
16	(#15) IN HTA FROM 2012 TO 2017

Teilziele C und D**1. MEDLINE*****Suchoberfläche: Ovid***

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations November 27, 2017
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to November Week 3 2017
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update November 22, 2017
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print November 27, 2017

#	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/2,7,23
25	24 not (exp animals/ not humans.sh.)

#	Searches
26	25 not (comment or editorial).pt.
27	remove duplicates from 26
28	limit 27 to yr="2012 -Current"

2. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#53	Search ((colorectal*[TIAB] OR rectal*[TIAB] OR colon*[TIAB] OR sigma*[TIAB] OR sigmo*[TIAB] OR rectum*[TIAB]) and (cancer*[TIAB] OR metastas*[TIAB] OR carcinom*[TIAB] OR neoplas*[TIAB] OR malignan*[TIAB] or tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB] OR adenomatous*[TIAB] OR adenocarcinoma*[TIAB] OR adenoma*[TIAB] OR polyp*[TIAB]))
#54	Search (famil*[TIAB] AND histor*[TIAB])
#55	Search ((famil*[TIAB] OR sibling*[TIAB] OR parent*[TIAB]) AND (risk*[TIAB] OR aggregation[TIAB] OR cancer[TIAB]))
#56	Search (degree[TIAB] AND relative*[TIAB])
#57	Search (#54 OR #55 OR #56)
#58	Search (questionnaire*[TIAB] OR surveillance[TIAB] OR survey[TIAB])
#59	Search (colonoscop*[TIAB] OR sigmoidoscop*[TIAB] OR endoscop*[TIAB])
#60	Search (colography[TIAB] OR colonography[TIAB])
#61	Search chromoscopy[TIAB]
#62	Search (stool[TIAB] OR fece*[TIAB] OR faece*[TIAB] OR fecal*[TIAB] OR faecal*[TIAB] OR blood[TIAB] OR occult[TIAB] OR bleed*[TIAB] OR fob*[TIAB] OR guaiac*[TIAB])
#63	Search (haemocult*[TIAB] OR hemocult*[TIAB] OR immunochemical*[TIAB])
#64	Search (#58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63)
#65	Search (#53 AND #57 AND #64)
#66	Search (#65 NOT medline[sb])
#67	Search (#66 AND 2012:2017 [DP])

3. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2017 November 28

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [54] – High specificity strategy
- RCT: Wong [54] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	exp Colon Cancer/
2	exp Rectum Cancer/
3	Colorectal Adenoma/
4	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	Familial cancer/
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 Questionnaire/
15	(questionnaire* or surveillance or survey).ab,ti.
16	Colonoscopy/
17	Sigmoidoscopy/
18	(colonoscop* or sigmoidoscop* or endoscop*).ab,ti.
19	computed tomographic colonography/
20	(colography or colonography).ab,ti.
21	DNA determination/
22	DNA/
23	chromoscopy.ab,ti.
24	Occult blood/
25	Occult blood test/

#	Searches
26	(stool or fece* or faece* or fecal* or faecal* or blood or occult or bleed* or fob* or guaiac*).ab,ti.
27	(haemoccult* or hemoccult*).ab,ti.
28	immunochemical*.ab,ti.
29	or/14-28
30	(random* or double-blind).tw.
31	placebo*.mp.
32	or/30-31
33	controlled clinical trial/
34	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
35	or/32-34
36	and/6,13,29,35
37	36 not medline*.cr.
38	37 not (exp animal/ not exp humans/)
39	38 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 11 of 12, November 2017
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 10 of 12, October 2017

ID	Search
#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 ^"Surveys and Questionnaires"]
#9	(questionnaire* or surveillance or survey):ti,ab
#10	[mh Colonoscopy]
#11	(colonoscop* or sigmoidoscop* or endoscop*):ti,ab
#12	[mh ^"Colonography, Computed Tomographic "]

ID	Search
#13	(colography or colonography):ti,ab
#14	[mh ^"DNA Mutational Analysis "]
#15	[mh DNA]
#16	chromoscopy:ti,ab
#17	[mh ^"Occult Blood "]
#18	[mh ^Guaiac]
#19	[mh ^"Reagent Kits, Diagnostic "]
#20	(stool or fece* or faece* or fecal* or faecal* or blood or occult or bleed* or fob* or guaiac*):ti,ab
#21	immunochemical*:ti,ab
#22	(haemoccult* or hemoccult*):ti,ab
#23	#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 or #21 or #22
#24	#3 and #7 and #23 Publication Year from 2012 to 2017, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials

5. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: Centre for Reviews and Dissemination

- HTA

Line	Search
1	(MeSH DESCRIPTOR Colorectal Neoplasms EXPLODE ALL TREES)
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	(#1 OR #2)
4	(MeSH DESCRIPTOR Surveys and Questionnaires EXPLODE ALL TREES)
5	((questionnaire* or surveillance or survey))
6	(MeSH DESCRIPTOR Colonoscopy EXPLODE ALL TREES)
7	((colonoscop* or sigmoidoscop* or endoscop*))
8	(MeSH DESCRIPTOR Colonography, Computed Tomographic EXPLODE ALL TREES)
9	((colography or colonography))
10	(MeSH DESCRIPTOR DNA Mutational Analysis EXPLODE ALL TREES)
11	(MeSH DESCRIPTOR DNA EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER AN)
12	(chromoscopy)
13	(MeSH DESCRIPTOR Occult Blood EXPLODE ALL TREES)

Line	Search
14	(MeSH DESCRIPTOR Guaiac EXPLODE ALL TREES)
15	(MeSH DESCRIPTOR Reagent Kits, Diagnostic EXPLODE ALL TREES)
16	(stool or fece* or faece* or fecal* or faecal* or blood or occult or bleed* or fob* or guaiac*)
17	(haemoccult* or hemoccult* or immunochemical*)
18	(#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17)
19	((famil* AND histor*))
20	((famil* or sibling* or parent*) AND (risk* or aggregation or cancer))
21	(degree AND relative*)
22	(#19 OR #20 OR #21)
23	(#3 AND #18 AND #22)
24	((#23) FROM 2012 TO 2017)
25	((#24) IN HTA)

A7.2 Suche in Studienregistern für Teilziele B, C und D

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

Suchstrategie
(family OR familiar OR familial OR sibling OR first degree) AND (colorectal cancer OR rectal cancer OR colon cancer OR sigmoid colon OR rectosigmoid OR rectum cancer) [DISEASE] AND (interview OR self-report OR medical history OR medical record OR questionnaire OR surveillance OR survey OR 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) [TREATMENT]

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
colorectal AND famil* OR rectal AND famil* OR colon AND famil* OR sigmoid colon AND famil* OR rectosigmoid AND famil* OR rectum AND famil* OR colorectal AND sibling OR rectal AND sibling OR colon AND sibling OR sigmoid colon AND sibling OR rectosigmoid AND sibling OR rectum AND sibling OR colorectal AND first degree OR rectal AND first degree OR colon AND first degree OR sigmoid colon AND first degree OR rectosigmoid AND first degree OR rectum AND first degree