IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Bewertung des Nutzens einer Früherkennungs-untersuchung für Personen unter 55 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko

Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

Auftrag S11-01
Version: 1.0
Stand: 11.09.2012

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Bewertung des Nutzens einer Früherkennungsuntersuchung für Personen unter 55 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

21.03.2011

Interne Auftragsnummer:

S11-01

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0
Fax: +49 (0)221 – 35685-1
E-Mail: berichte@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Zu diesem Vorbericht können Stellungnahmen abgegeben werden, die zu einer Ergänzung und / oder Überarbeitung des Berichts führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen befindet sich auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und ein Leitfaden.

Inhaltsverzeichnis

Seite

Impressum ..... **i**
Inhaltsverzeichnis ..... **iv**
Tabellenverzeichnis ..... **vii**
Abbildungsverzeichnis ..... **viii**
Abkürzungsverzeichnis ..... **ix**
Kurzfassung ..... **xi**
1 Hintergrund **1**
2 Ziele der Untersuchung **9**
3 Projektbearbeitung **14**
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts **14**
3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf **14**
4 Methoden **15**
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung **15**
4.1.1 Teilziel A: Bestimmung des Erkrankungsrisikos bei positiver Familienanamnese (Prognose) 15
4.1.2 Teilziel B: Bewertung der diagnostischen Güte anamnestischer Instrumente 16
4.1.3 Teilziel C: Vergleichende Nutzenbewertung umfassender Screeningstrategien unter Einbeziehung anamnestischer Instrumente 17
4.1.4 Teilziel D: Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener Screeningmaßnahmen im Rahmen einer Screeningstrategie bei Personen mit erhöhtem Risiko aufgrund einer positiven Familienanamnese 19
4.1.5 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss 20
4.1.6 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen 21
4.2 Informationsbeschaffung für Teilziel A **22**
4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche 22
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien 22
4.2.3 Selektion relevanter Studien 23
4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien 23
4.2.5 Nutzung von Informationen aus der Anhörung 24
4.3 Informationsbeschaffung für Teilziel B **24**
4.3.1 Bibliografische Literaturrecherche 24
4.3.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien 24
4.3.3 Selektion relevanter Studien 25
4.3.4 Anfragen zu deutschsprachigen Fragebögen zur Familienanamnese 25

4.3.5 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien ... 25
4.3.6 Nutzung von Informationen aus der Anhörung ... 25
4.4 Informationsbeschaffung für Teilziele C und D ... 26
4.4.1 Bibliografische Literaturrecherche ... 26
4.4.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien ... 26
4.4.3 Selektion relevanter Studien ... 27
4.4.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien ... 27
4.4.5 Nutzung von Informationen aus der Anhörung ... 27
4.5 Informationsbewertung ... 27
4.5.1 Bewertung von Studien zum Erkrankungsrisiko (Teilziel A) ... 28
4.5.2 Bewertung von Studien zur diagnostischen Güte (Teilziel B) ... 28
4.5.3 Bewertung von Studien zum patientenrelevanten Nutzen (Teilziele C und D) ... 28
4.6 Informationssynthese und -analyse ... 29
4.6.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 30
4.6.2 Meta-Analyse ... 30
4.6.3 Sensitivitätsanalyse ... 32
4.6.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 32
4.7 Änderungen der Methodik ... 33
5 Ergebnisse ... 34
5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung für Teilziel A ... 34
5.1.1 Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche ... 34
5.1.2 Weitere publizierte und nicht publizierte Studien ... 35
5.1.3 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien ... 36
5.1.4 Informationen aus der Anhörung ... 36
5.1.5 Resultierender Studienpool ... 36
5.1.6 Ausschluss von Studien aus der Bewertung ... 38
5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien für Teilziel A ... 39
5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 39
5.2.2 Einschätzung der Güte der Studien ... 52
5.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für Teilziel A ... 57
5.3.1 Auftreten des kolorektalen Karzinoms ... 57
5.3.2 Krankheitsspezifisches (tumorspezifisches) Überleben ... 69
5.3.3 Sensitivitätsanalyse ... 69
5.3.4 Zusammenfassung der Beleglage ... 70
5.4 Ergebnisse der Informationsbeschaffung für Teilziel B ... 71
5.4.1 Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche ... 71
5.4.2 Weitere publizierte und nicht publizierte Studien ... 72

5.4.3 Anfragen zu deutschsprachigen Fragebögen zur Familienanamnese ... 73
5.4.4 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien ... 73
5.4.5 Informationen aus der Anhörung ... 73
5.4.6 Resultierender Studienpool ... 73
5.5 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien für Teilziel B ... 74
5.5.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 74
5.5.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und der Übertragbarkeit ... 82
5.6 Ergebnisse zu Gütemaßen für Teilziel B ... 85
5.6.1 Meta-Analysen ... 87
5.6.2 Sensitivitätsanalyse ... 87
5.6.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 87
5.6.4 Zusammenfassung der Beleglage ... 87
5.7 Ergebnisse der Informationsbeschaffung für Teilziele C und D ... 89
5.7.1 Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche ... 89
5.7.2 Weitere publizierte und nicht publizierte Studien ... 90
5.7.3 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien ... 92
5.7.4 Informationen aus der Anhörung ... 92
5.7.5 Resultierender Studienpool für Teilziel C ... 92
5.7.6 Resultierender Studienpool für Teilziel D ... 93
5.8 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien für Teilziele C und D ... 94
5.9 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für Teilziele C und D ... 94
5.9.1 Zusammenfassung der Beleglage für Teilziele C und D ... 94
6 Diskussion ... 95
7 Fazit ... 115
8 Liste der eingeschlossenen Studien ... 116
9 Literatur ... 118
Anhang A – Suchstrategien ... 128
Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen ... 142
Anhang C – Liste der gesichteten systematischen Übersichten ... 200
Anhang D – Liste der vom G-BA übermittelten Unterlagen ... 203
Anhang E – Ergänzende Meta-Analysen zu Teilziel A ... 205
Anhang F – Zusammenfassende Dokumentation der Anfragen zu deutschsprachigen Fragebögen zur Familienanamnese ... 207
Anhang G – Randomisierte Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens von Screeningmaßnahmen auf Darmkrebs ... 208
Anhang H – Autorenanfragen ... 210

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Erkrankungs- und Sterberisiko in Deutschland nach Alter und Geschlecht, ICD-10 C18–C21 ... 2
Tabelle 2: Klassifikationsschema TNM ... 4
Tabelle 3: Stadiengruppierung ... 5
Tabelle 4: Prüf- und Vergleichsintervention für Teilziel C ... 17
Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss ... 20
Tabelle 6: Studienpool (Teilziel A) ... 38
Tabelle 7: Allgemeine Studiencharakteristika (Teilziel A) ... 43
Tabelle 8: Ein- und Ausschlusskriterien der Studienteilnehmer (Teilziel A) ... 45
Tabelle 9: Erhebung der Familienanamnese und der Krebserkrankung (Teilziel A) ... 48
Tabelle 10: Beschreibung der Studienpopulationen (Teilziel A) ... 50
Tabelle 11: Studienbewertung (Teilziel A) ... 55
Tabelle 12: Ergebnisse zur Bestimmung des Erkrankungsrisikos bei positiver Familienanamnese (Teilziel A) ... 58
Tabelle 13: Risikoerhöhung für KRK in Abhängigkeit vom Alter der erkrankten Eltern zum Diagnosezeitpunkt (Teilziel A) ... 69
Tabelle 14: Studienpool zur Bewertung anamnestischer Instrumente (Teilziel B) ... 74
Tabelle 15: Allgemeine Studiencharakteristika (Teilziel B) ... 77
Tabelle 16: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien (Teilziel B) ... 79
Tabelle 17: Beschreibung der Studienpopulationen (Teilziel B) ... 81
Tabelle 18: Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien und Übertragbarkeit auf die Fragestellung des Berichts (Teilziel B) ... 84
Tabelle 19: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte der anamnestischen Instrumente bei der Feststellung der Familienanamnese (Teilziel B) ... 86
Tabelle 20: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz ... 91
Tabelle 21: Beispielhafte Berechnung positiver und negativer Vorhersagewerte anamnestischer Interviews auf der Grundlage von Chang 2006 ... 101
Tabelle 22: Screeningempfehlungen ausgewählter internationaler Leitlinien für Personen mit positiver Familienanamnese ... 109
Tabelle 23: Übersicht zu Anfragen zu deutschsprachigen Fragebögen zur Familienanamnese ... 207
Tabelle 24: Randomisierte Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens von Screeningmaßnahmen auf Darmkrebs ... 208
Tabelle 25: Übersicht zu Autorenanfragen ... 210

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Allgemeine Effekte und Nutzen von Krebsfrüherkennungsprogrammen 6
Abbildung 2: Studiendesign zur Erfassung einer Wechselwirkung 10
Abbildung 3: Kontrollierte Interventionsstudie zur Evaluation eines anamnestischen Tests .. 11
Abbildung 4: Kontrollierte Interventionsstudie zur Evaluation einer anamnestischen Strategie 12
Abbildung 5: Studiendesign mit Testergebnis als Einschlusskriterium 13
Abbildung 6: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings (Teilziel A) 35
Abbildung 7: Übersicht über die relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein) (Teilziel A) 37
Abbildung 8: Relatives Risiko für die Entwicklung von Darmkrebs bei Personen unter 55 Jahren (oben) sowie bei allen Personen (unten) mit positiver Familienanamnese 65
Abbildung 9: Relatives Risiko für die Entwicklung von Kolonkarzinomen bei Personen unter 55 Jahren mit positiver Familienanamnese 66
Abbildung 10: Relatives Risiko für die Entwicklung von Rektumkarzinomen bei Personen unter 55 Jahren mit positiver Familienanamnese 67
Abbildung 11: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings (Teilziel B) 72
Abbildung 12: Übersicht über die relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein) (Teilziel B) 74
Abbildung 13: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings (Teilziele C und D) 90
Abbildung 14: Relatives Risiko für die Entwicklung von Darmkrebs bei Personen unter 55 Jahren (oben) sowie bei allen Personen (unten) mit positiver Familienanamnese (ergänzende Analyse) 205
Abbildung 15: Relatives Risiko für die Entwicklung von Kolonkarzinomen bei Personen unter 55 Jahren mit positiver Familienanamnese (ergänzende Analyse) 206

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACPGBI	Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland
AGA	American Gastroenterological Association
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
ASGE	American Society for Gastrointestinal Endoscopy
BKK	Betriebskrankenkasse
BMI	Body-Mass-Index
BSG	British Society of Gastroenterology
CCT	controlled clinical trial
COLONFAM	Colorectal Cancer Screening in Familiar-Risk Population
CONFIRM	Colonoscopy Versus Fecal Immunochemical Testing in Reducing Mortality From Colorectal Cancer
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CT	Computertomografie
DNS	Desoxyribonukleinsäure
FACTS	Familial Colorectal Cancer Surveillance Study
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis
FOBT	fäkaler Okkultbluttest
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HNPCC	hereditäres nicht polypöses kolorektales Karzinom
HPFS	Health Professionals Follow-up Study
HSROC	hierarchical summary receiver operating characteristic
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
KI	Konfidenzintervall
KPMC	Kaiser Permanente Medical Care Program
KRK	kolorektales Karzinom
MID	minimal important difference
MRT	Magnetresonanztomografie

Abkürzung	Bedeutung
NHIS	National Health Interview Survey
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NHS	Nurses' Health Study
NORCCAP	Norwegian Colorectal Cancer Prevention
OR	odds ratio
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial
QUADAS	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies
RCT	randomized controlled trial
RKI	Robert Koch-Institut
RR	relatives Risiko
SCORE	Screening for Colon Rectum Trial
SIR	standardisiertes Inzidenz-Ratio
SMD	standardised mean difference
STARD	Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TNM	Tumorstadieneinteilung nach Tumorausdehnung (T = Tumor), Lymphknotenbefall (N = Nodi lymphatici) und Metastasierung (M = Metastase)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs
UICC	Union for International Cancer Control
UKFSST	UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial
UPDB	Utah Population Database
USMSTF	US Multi-Society Task Force

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 21.03.2011 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des patientenrelevanten Nutzens einer Darmkrebsfrüherkennungsuntersuchung für Personen unter 55 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko (ausgenommen hereditäre Erkrankungen) beauftragt.

Fragestellung

Die Fragestellung des Berichts gliederte sich in mehrere Teilziele.

- Teilziel A: Bestimmung des Erkrankungsrisikos bei positiver Familienanamnese

Im Rahmen von Teilziel A wurde für Personen mit positiver Familienanamnese das Risiko, an Darmkrebs zu erkranken oder zu sterben, bestimmt.

- Teilziel B: Bewertung der diagnostischen Güte anamnestischer Instrumente

Im Rahmen von Teilziel B wurde 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 sollte 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 Anamnese-instrumente) 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 sollte 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 bezog sich auf unterschiedliche Screeningmaßnahmen (insbesondere Koloskopie und FOBT), aber auch auf andere mögliche Unterschiede in den Screeningstrategien (z. B. verschiedene Zeitabstände zwischen den Untersuchungen).

Methoden

Die Bewertung wurde für die verschiedenen Teilziele auf Grundlage unterschiedlicher Studiendesigns vorgenommen. Für Teilziel A wurden Kohortenstudien, eingebettete Fall-Kontroll-Studien und Fall-Kontroll-Studien herangezogen. Für Teilziel B wurden Studien herangezogen, die Daten zur diagnostischen Güte lieferten. Für die Teilziele C und D wurden randomisierte Interventionsstudien (RCTs) sowie eindeutig prospektive, jedoch nicht randomisierte Interventionsstudien mit zeitlich parallelen Kontrollgruppen (CCTs) herangezogen.

Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, EMBASE, NHS Economic Evaluation Database (Economic Evaluations) und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Außerdem erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanten Primärstudien sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Die letzte Suche fand am 13.03.2012 statt.

Darüber hinaus wurden systematische Übersichten hinsichtlich weiterer relevanter Studien und öffentlich zugängliche Studienregister durchsucht sowie durch den G-BA übermittelte Unterlagen gesichtet. Zudem wurden Organisationen hinsichtlich deutschsprachiger Fragebögen zur Familienanamnese sowie Autoren von Publikationen potenziell relevanter Studien zur Klärung wesentlicher Fragen angeschrieben.

Die Selektion relevanter Studien wurde je nach Suchquelle von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt oder von einem Reviewer durchgeführt und von einem zweiten überprüft. Nach einer Bewertung der Güte der Studien wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien zu den relevanten Endpunkten dargestellt.

Ergebnisse

Teilziel A: Bestimmung des Erkrankungsrisikos bei positiver Familienanamnese

Es konnten 7 Studien in die Bewertung aufgenommen werden (2 Kohortenstudien, 5 Fall-Kontroll-Studien).

Die Gesamtschau der eingeschlossenen Studien 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. Die Datenlage für Personen unter 55 Jahren ließ kaum weitere Aussagen hinsichtlich unterschiedlicher Definitionen von Risikogruppen zu. Die verfügbaren Ergebnisse deuteten jedoch darauf hin, dass in der Gruppe der Personen unter 55 Jahren das Ausmaß der Risikoerhöhung im Vergleich zu Personen ohne positive Familienanamnese umso größer ist, je jünger die Personen unter Risiko und je jünger die erkrankten Eltern zum Diagnosezeitpunkt sind.

Teilziel B: Bewertung der diagnostischen Güte anamnestischer Instrumente

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 berichtete eine Sensitivität von 53 % (95 %-KI: [50 %; 55 %]) bei einer Spezifität von 99 % (95 %-KI: [99 %; 100 %]). Die andere Studie 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 %]).

Teilziel C: Vergleichende Nutzenbewertung umfassender Screeningstrategien unter Einbeziehung anamnestischer Instrumente

Für Teilziel C konnten mittels systematischer Recherche in bibliografischen Datenbanken sowie in weiteren Suchquellen (systematische Übersichten, öffentlich zugängliche Studienregister und durch den G-BA übermittelte Unterlagen) keine Studien für die Nutzenbewertung identifiziert werden.

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

Für Teilziel D konnten mittels systematischer Recherche in bibliografischen Datenbanken sowie in weiteren Suchquellen (systematische Übersichten, öffentlich zugängliche Studienregister und durch den G-BA übermittelte Unterlagen) keine Studien für die Nutzenbewertung identifiziert werden. Es wurden 3 Studien identifiziert, die möglicherweise bei einer Nutzenbewertung berücksichtigt werden könnten, sobald die Studiendaten veröffentlicht sind beziehungsweise öffentlich zugänglich gemacht werden. Es ist allerdings unklar, wann hierzu Ergebnispublikationen vorliegen werden und ob diese separate Auswertungen für die Gruppe der Personen unter 55 Jahren enthalten werden.

Fazit

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 Darmkrebsscreenings für Personen mit positiver Familienanamnese unter 55 Jahren unklar.

Schlagwörter:

kolorektale Tumoren, familiäres Darmkrebsrisiko, Anamneseerhebung, Screening, systematische Übersicht

Keywords:

Colorectal Neoplasms, Family History, Medical History Taking, Mass Screening, Systematic Review

1 Hintergrund

Definition des Krankheitsbildes

Unter Darmkrebs werden Krebserkrankungen des Dickdarms (Kolon), des Mastdarms (Rektum) und des Darmausgangs (Anus) zusammengefasst. In den meisten Fällen handelt es sich um Neubildungen, die sich aus der Schleimhaut von Dick- oder Mastdarm entwickeln (Adenokarzinome) [1,2]. In der 10. Ausgabe der Internationalen Statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) wird Darmkrebs als bösartige Neubildung folgender Organe eingeteilt: Kolon (C18), rektosigmoidaler Übergang (C19), Rektum (C20) sowie Anus und Analkanal (C21) [3]. Im engeren Sinn umfasst das kolorektale Karzinom (KRK) nur die Einträge C18 bis C20. Bei der Erfassung von Inzidenz- und Mortalitätsraten wird jedoch vielfach der Eintrag C21 mit eingeschlossen [4].

Epidemiologie und Krankheitslast

In Deutschland ist das KRK bei beiden Geschlechtern sowohl die zweithäufigste Krebserkrankung als auch die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache [1]. Nach Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) lag die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland 2008 für Männer bei 35 350 und für Frauen bei 30 040 [5]; für das Jahr 2012 schätzte das RKI 38 300beziehungsweise 31 100 Erkrankungsfälle. Im Jahr 2008 verursachte das KRK bei Männern 13 726 und bei Frauen 12 936 Todesfälle [5].

Wie auch weltweit [6], so liegt in Deutschland die jährliche Inzidenz bei Männern höher als bei Frauen (87,9 vs. 71,7 pro 100 000 Einwohner) und das Lebenszeitrisiko, an einem KRK zu erkranken, ist ebenfalls geringfügig höher (Männer: 7,5 % vs. Frauen: 6,1 %) [5]. Männer erkranken im Median mit 71, Frauen mit 75 Jahren [5]. Die geschätzten altersstandardisierten Inzidenzraten waren bei Frauen und Männern in den letzten Jahren relativ stabil. Die alters-standardisierten Sterberaten für Darmkrebs sind in den letzten 10 Jahren bei Männern und Frauen um etwa 20 % bis 25 % gesunken. Die 5-Jahres-Überlebensrate (Daten aus den Jahren 2007 – 2008) nach Erkrankung wird in Deutschland auf 63 % (Männer) beziehungsweise 62 % (Frauen) beziffert [5].

Es gibt große internationale Unterschiede im Auftreten von Darmkrebs [6,7]: Die Inzidenzen variieren um das 10-Fache; die höchsten Inzidenzraten werden für westliche Industrie-regionen (Europa, Nordamerika, Australien / Neuseeland) beschrieben, die niedrigsten für viele Länder Afrikas und Asiens [6]. Während die Inzidenzraten in den meisten Ländern der westlichen Industrieregionen seit Langem vergleichsweise stabil sind, sind sie insbesondere in einigen asiatischen Ländern, z. B. Japan und Singapur, in den letzten Jahren stark angestiegen [4]. Unterschiede in der wirtschaftlichen Entwicklung, Urbanisierung und Industrialisierung und damit verbundene Änderungen der Ernährungsweise und des Lebensstils werden als Gründe für die geografischen Unterschiede und die jüngeren Veränderungen angeführt [4,7,8].

Ursache der Erkrankung

Für die Mehrzahl der betroffenen KRK-Patienten ist die genaue Ursache ihrer Erkrankung unklar, es lassen sich jedoch bestimmte Risikofaktoren und Risikogruppen beschreiben, von denen im Folgenden eine Auswahl dargestellt wird.

Der bedeutendste Risikofaktor für das KRK ist das Alter. Mit zunehmendem Alter nimmt das Risiko, an einem KRK zu erkranken, zu. So steigt in Deutschland das Risiko, in den nächsten 10 Jahren an einem KRK zu erkranken, bei Männern zwischen 40 und 70 Jahren von 0,2 auf 3,3 %, bei Frauen von 0,2 auf 2,1 % [5] (siehe auch Tabelle 1).

Tabelle 1: Erkrankungs- und Sterberisiko in Deutschland nach Alter und Geschlecht, ICD-10 C18–C21 (entnommen aus „Krebs in Deutschland 2007 / 2008“ des RKI [5])

Männer	**Erkrankungsrisiko**				**Sterberisiko**			
im Alter von	**in den nächsten 10 Jahren**		**jemals**		**in den nächsten 10 Jahren**		**jemals**	
40 Jahren	0,2 %	(1 von 470)	7,6 %	(1 von 13)	0,1 %	(1 von 2000)	3,2 %	(1 von 31)
50 Jahren	0,8 %	(1 von 120)	7,6 %	(1 von 13)	0,2 %	(1 von 430)	3,3 %	(1 von 31)
60 Jahren	2,0 %	(1 von 49)	7,3 %	(1 von 14)	0,7 %	(1 von 150)	3,3 %	(1 von 31)
70 Jahren	3,3 %	(1 von 30)	6,3 %	(1 von 16)	1,4 %	(1 von 73)	3,0 %	(1 von 33)
Lebenszeitrisiko			7,5 %	(1 von 13)			3,2 %	(1 von 31)
Frauen	**Erkrankungsrisiko**				**Sterberisiko**			
im Alter von	**in den nächsten 10 Jahren**		**jemals**		**in den nächsten 10 Jahren**		**jemals**	
40 Jahren	0,2 %	(1 von 540)	6,1 %	(1 von 16)	< 0,1 %	(1 von 2300)	2,8 %	(1 von 36)
50 Jahren	0,6 %	(1 von 180)	6,0 %	(1 von 17)	0,1 %	(1 von 700)	2,8 %	(1 von 36)
60 Jahren	1,1 %	(1 von 88)	5,7 %	(1 von 18)	0,4 %	(1 von 280)	2,7 %	(1 von 37)
70 Jahren	2,1 %	(1 von 48)	4,9 %	(1 von 20)	0,8 %	(1 von 120)	2,6 %	(1 von 39)
Lebenszeitrisiko			6,1 %	(1 von 17)			2,7 %	(1 von 36)

In ca. 70 % der Fälle tritt das KRK sporadisch auf, das heißt ohne dass eine familiäre Häufung oder hereditäre Vorbelastung festzustellen ist. Die restlichen ca. 30 % der KRK-Erkrankungen lassen sich mit einer hereditären oder familiären Vorbelastung in Verbindung bringen [9]. Bei bis zu 5 % handelt es sich um monogen erbliche („hereditäre“) Formen, bei denen Keimbahnmutationen gut charakterisierte genetische Syndrome wie z. B. das hereditäre kolorektale Karzinom ohne Polyposis (HNPCC, Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer, Lynch-Syndrom) oder die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) hervorrufen. Bis zu 25 % der KRK-Fälle treten „familiär gehäuft“ auf, das heißt, es kann ein gehäuftes Vorkommen der Krebserkrankung innerhalb einer Familie beobachtet werden, ohne dass jedoch konkrete genetische Ursachen identifiziert sind [9]. Generell geht man davon aus, dass das Erkrankungsrisiko weiterer Familienangehöriger vom Grad der Verwandtschaft sowie von der Anzahl der betroffenen Verwandten und deren Alter zum Zeitpunkt der Erkrankung abhängt [9-11].

Es wird angenommen, dass Ernährung und Lebensstil eine bedeutsame Rolle bei der Verursachung von Darmkrebserkrankungen spielen [7,8]. Allerdings sind viele Zusammenhänge nicht abschließend geklärt [7]. Insbesondere wird davon ausgegangen, dass der häufige Verzehr von rotem und verarbeitetem Fleisch, Rauchen, übermäßiger Alkoholkonsum und starkes Übergewicht das Risiko für KRK erhöhen, wohingegen körperliche Aktivität das Risiko senken soll [7,8]. Darüber hinaus wird ein möglicher protektiver Effekt durch den gesteigerten Verzehr von Ballaststoffen, Obst oder Gemüse diskutiert [7,8].

Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn sind Risikoerkrankungen bezüglich der Entwicklung eines KRK [12]. Bei Colitis ulcerosa korreliert das Risiko der Karzinomentwicklung eng mit der Dauer, der Ausdehnung und der Intensität der Entzündung [12,13]. Auch bei Patienten mit Morbus Crohn muss von einem erhöhten Risiko ausgegangen werden, allerdings ist hier die Datenlage noch nicht so eindeutig [12,13].

Verlauf der Erkrankung (natürlicher Verlauf)

Die meisten kolorektalen Karzinome sind Adenokarzinome und entstehen aus gutartigen Neubildungen (Adenomen) der Dickdarmschleimhaut (sogenannte Adenom-Karzinom-Sequenz). Allerdings entwickelt sich nur ein kleiner Prozentsatz dieser gutartigen Neubildungen zu einem invasiven Karzinom [14,15]. Das größte Risiko für eine Entartung haben fortgeschrittene Adenome [16]. Hierunter versteht man alle Adenome ≥ 1 cm Größe sowie auch Adenome < 1 cm, wenn sie hochgradige Dysplasien oder eine villöse / tubulovillöse Architektur aufweisen (z. B. [16]).

Die Symptome des KRK sind oft unspezifisch und abhängig von der anatomischen Lage des Tumors [17,18]; bei einigen Patienten treten Symptome erst im weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium auf [18]. Nur ein Teil aller Erkrankungen manifestiert sich in einem frühen, chirurgisch gut heilbaren Stadium [19]. Die häufigsten Symptome des KRK oder von großen Polypen sind rektale Blutungen, anhaltende Änderungen der Stuhlgewohnheiten und Anämie. Bei fortgeschrittenen Tumoren kommt es häufig zu Gewichtsverlust, Übelkeit und Appetitlosigkeit sowie abdominellen Schmerzen [18]. Diese Schmerzen können durch einen Darmverschluss, eine Peritonealkarzinose oder eine Darmperforation, die zu einer Peritonitis führt, verursacht werden [20]. Das KRK kann sich im Verlauf der Erkrankung auf andere Organe ausbreiten. Metastasen bilden sich häufig in den lokoregionären Lymphknoten, im Peritoneum, in der Leber und in der Lunge [20].

Klassifikationsschemata

Das KRK wird, wie andere maligne Tumoren, nach der TNM-Klassifikation eingeteilt (Tabelle 2). Erfasst werden von der Klassifikation die Größe und Ausdehnung des Primärtumors (T), das Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen (N von Nodi lymphatici) und das Vorhandensein von Fernmetastasen (M) [18].

Tabelle 2: Klassifikationsschema TNM nach [21]

T	**Primärtumor (bezieht sich hier auf die Lokalisation des KRK):**
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelial oder Infiltration der Lamina propria
T1	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
T4	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und / oder perforiert das viszerale Peritoneum
N	**Regionäre Lymphknoten:**
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase / n in 1 bis 3 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
M	**Fernmetastasen:**
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Es existieren verschiedene Systeme zur Einteilung der Stadien; die Stadiengruppierung nach der Union for International Cancer Control (UICC) und deren Entsprechungen mit der Klassifikation nach Dukes sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Die entsprechende Einstufung einer Tumorerkrankung erlaubt prognostische Aussagen und bestimmt häufig auch die weitere Therapie.

Tabelle 3: Stadiengruppierung nach [22]

Stadium	T	N	M	Dukes
0	Tis	N0	M0	-
I	T1	N0	M0	A
	T2	N0	M0	A
IIA	T3	N0	M0	B
IIB	T4a	N0	M0	B
IIC	T4b	N0	M0	B
IIIA	T1–T2	N1 / N1c	M0	C
	T1	N2a	M0	C
IIIB	T3–T4a	N1 / N1c	M0	C
	T2–T3	N2a	M0	C
	T1–T2	N2b	M0	C
IIIC	T4a	N2a	M0	C
	T3–T4a	N2b	M0	C
	T4b	N1–N2	M0	C
IVA	Jedes T	Jedes N	M1a	-
IVB	Jedes T	Jedes N	M1b	-

Allgemeine Effekte und Nutzen von Krebsfrüherkennungsprogrammen

Üblicherweise wird für die Bewertung von Methoden zur Krebsfrüherkennung der Nachweis von Effekten auf die krankheitsspezifische Mortalität, idealerweise auch auf die Gesamtsterblichkeit, gefordert [23]. Wie in Abbildung 1 vereinfacht dargestellt, resultiert eine frühe Identifikation und Therapie einer Tumorerkrankung und / oder gegebenenfalls ihrer Vorstufen nicht zwangsläufig in einer Reduktion der betreffenden Morbidität und / oder krankheitsspezifischen Mortalität. Dies kann daran liegen, dass im Rahmen von Krebsfrüherkennungsprogrammen bei symptomfreien Personen auch solche frühen Krankheitsstadien identifiziert und therapiert werden, die sich ohne ein Screening entweder zurückgebildet hätten oder klinisch niemals auffällig geworden wären [24]. Gleichzeitig ist bei der Bewertung von Krebsfrüherkennungsprogrammen immer zu berücksichtigen, dass eine Intervention mit potenziellen Nebenwirkungen.

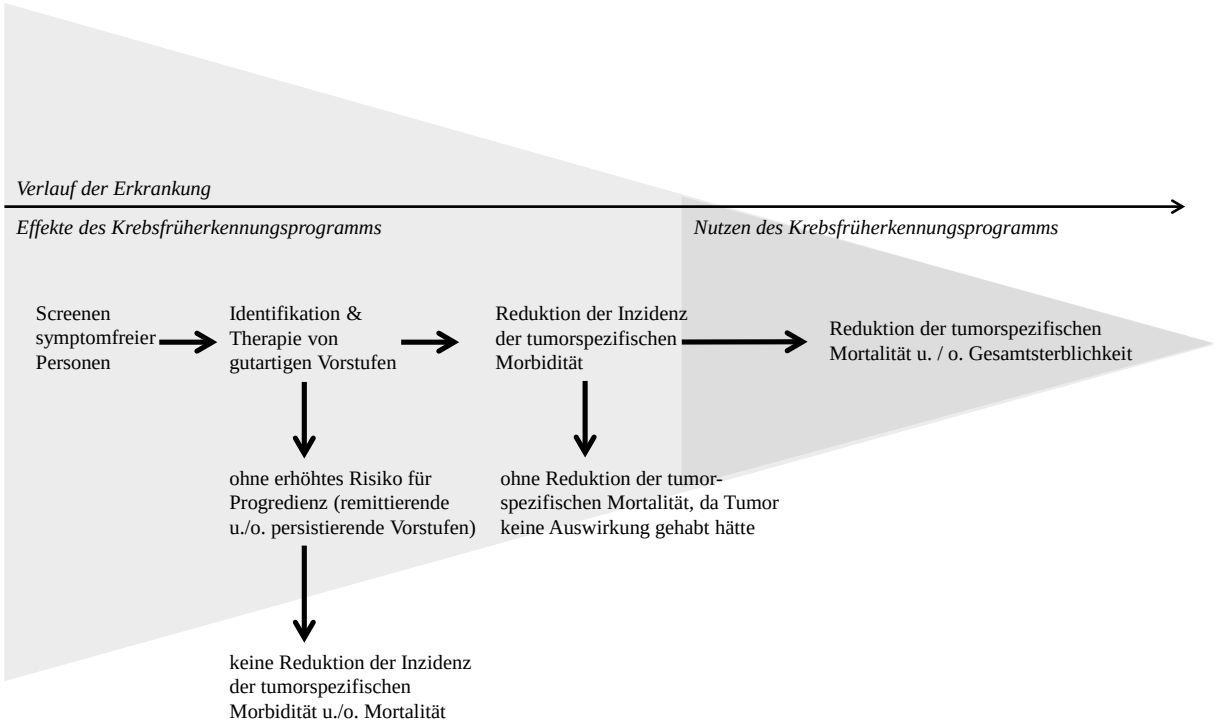


Abbildung 1: Allgemeine Effekte und Nutzen von Krebsfrüherkennungsprogrammen

Untersuchungsverfahren zur Früherkennung des kolorektalen Karzinoms

Zur Früherkennung kolorektaler Karzinome bei Personen mit durchschnittlichem Risiko werden derzeit nach [12] keine anderen Verfahren als Tests auf verborgenes Blut im Stuhl (Okkultbluttests), Koloskopien („große Darmspiegelung“) und Sigmoidoskopien („kleine Darmspiegelung“) empfohlen.

Bei den in Deutschland als FOBT eingesetzten Guaiak-Tests wird eine Stuhlprobe mittels mit Guaiak imprägnierten Filterpapiers daraufhin untersucht, ob Blut im Stuhl vorhanden ist. Dieser Test beruht auf dem Nachweis der Pseudoperoxidaseaktivität des Hämoglobins [25], stellt somit einen indirekten Test dar. Ein positiver Test kann auf ein KRK hinweisen [12]. Die Genauigkeit des Tests hängt von verschiedenen Faktoren wie z. B. der Anzahl der Proben ab. Im Falle eines positiven Befundes wird Patienten eine endoskopische Untersuchung des gesamten Dickdarms (Koloskopie) empfohlen [12].

Sowohl die Koloskopie als auch die Sigmoidoskopie ist ein endoskopisches Verfahren. Während der Untersuchung können jeweils Gewebeentnahmen zur histopathologischen Abklärung verdächtiger Adenome vorgenommen und Polypen entfernt werden (Polypektomie). Bei der Koloskopie wird der gesamte Dickdarm endoskopisch untersucht. Als Vorbereitung ist eine komplette Darmreinigung nötig [26,27]. In Deutschland erfolgen Koloskopien in der Regel in Analgosedierung [28]. Bei der Sigmoidoskopie werden lediglich etwa die letzten 50 bis 60 Zentimeter des Dickdarms mit einem Endoskop untersucht [27]. Auch hier ist eine Darmreinigung notwendig; sowohl die Vorbereitungszeit als auch die Dauer der Untersuchung ist kürzer als bei der Koloskopie [27]. Bei positivem Befund wird eine

Koloskopie zur weiteren Abklärung der nicht erreichten Dickdarmabschnitte empfohlen [12]. Die möglichen Komplikationen der Koloskopie und Sigmoidoskopie umfassen insbesondere Perforationen, Blutungen und kardiorespiratorische Ereignisse. Insgesamt sind schwerwiegende Komplikationen und solche mit Todesfolge sehr selten [29]. Blutungen und Perforationen im Rahmen von Endoskopien ereignen sich insbesondere im Zusammenhang mit Polypektomien [30].

Weitere derzeit diskutierte Verfahren zur Früherkennung von Darmkrebs sind beispielsweise immunologische Stuhltestverfahren, bei denen ebenfalls der Stuhl auf verborgenes Blut untersucht wird, molekulare Screeningverfahren zur Identifikation von vom Tumor stammenden DNS-Veränderungen sowie bildgebende Verfahren wie die CT- beziehungsweise MRT-Kolonografie (siehe dazu auch die S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom) [12]. Im Rahmen der Krebsfrüherkennungsrichtlinien der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) werden ausschließlich der FOBT und die Koloskopie erstattet (siehe Abschnitt „Gegenwärtiges Darmkrebsscreening im Rahmen des Krebsfrüherkennungsprogramms in Deutschland“).

Management kolorektaler Adenome / Polypen

Im Rahmen der Koloskopie entdeckte Adenome werden noch während der Untersuchung unter Dokumentation der Lokalisation entfernt und für eine histologische Aufbereitung geborgen [12]: In Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren kommt dafür üblicherweise entweder die Polypektomie mit der Schlinge oder eine endoskopische Mukosaresektion zum Einsatz. Dabei sollten Polypen immer vollständig entfernt werden. Die entfernten Polypen müssen geborgen und einer histologischen Untersuchung unterzogen werden. Nach Abtragung nicht neoplastischer Polypen, z. B. einzelner hyperplastischer Polypen, ist eine Nachsorge nicht notwendig [12]. Im Gegensatz dazu ist nach der Entfernung von Adenomen immer eine Kontrolluntersuchung nach in der Regel 3 bis 5 Jahren notwendig. Der Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung richtet sich dabei nach der Anzahl, Größe und Histologie der entfernten Adenome [12]. Da die Koloskopie keine 100%ige Sensitivität für Polypen und insbesondere flache Läsionen hat [31], besteht auch nach primär unauffälliger Koloskopie und erfolgreicher, kompletter Polypektomie kein 100%iger Schutz vor Darmkrebs. Auch sogenannte Intervallkarzinome sind möglich: Das sind Karzinome, die zwischen 2 Screeninguntersuchungen entdeckt werden, entweder durch andere Untersuchungen oder weil sie durch Symptome auffallen. Intervallkarzinome setzen sich aus zuvor übersehenen oder nicht vollständig entfernten Tumoren zusammen sowie aus Tumoren, die besonders schnell wachsen und sich deshalb innerhalb des Untersuchungsintervalls zum Karzinom entwickeln konnten [31].

Therapie des invasiven Kolonkarzinoms

Das therapeutische Vorgehen bei der Behandlung einer Darmkrebserkrankung hängt insbesondere vom Stadium und von der Lage des Tumors, vom Alter und Zustand des Patienten und, daraus abgeleitet, von der Zielsetzung (kurativ oder palliativ) ab. Die chirurgische Entfernung des Tumors und gegebenenfalls seiner Metastasen ist das regelmäßig

angestrebte Ziel in der Therapie des KRK bei der Mehrheit der Patienten. Das operative Vorgehen ist je nach Lage des Tumors unterschiedlich; in jedem Fall schließt die Resektion die Entfernung regionärer Lymphabflussgebiete ein [12]. Die chirurgische Entfernung kann je nach primärem Stadium des Karzinoms, Resektionsergebnis und Tumorlokalisation von adjuvanter Chemotherapie, Radiochemotherapie oder neoadjuvanter Radio- und / oder Radiochemotherapie begleitet werden [12].

Gegenwärtiges Darmkrebsscreening im Rahmen des Krebsfrüherkennungsprogramms in Deutschland

Über die übliche Diagnostik bei einem Tumorverdacht (z. B. aufgrund von Symptomen) hinaus haben gesetzlich Versicherte in Deutschland gemäß den Krebsfrüherkennungs-richtlinien [32] Anspruch auf Früherkennungsuntersuchungen auf Darmkrebs. Diese umfassen für 50- bis 54-Jährige jährlich einen Test auf okkultes Blut im Stuhl. Seit dem Jahr 2002 haben Versicherte beiderlei Geschlechts ab dem Alter von 55 Jahren Anspruch auf insgesamt 2 Koloskopien, wobei die zweite frühestens 10 Jahre nach der ersten durchgeführt wird. Alternativ können sich Versicherte ab 55 Jahren dafür entscheiden, alle 2 Jahre ihren Stuhl auf okkultes Blut testen zu lassen. Ist das Ergebnis positiv, so besteht ein Anspruch auf die Durchführung einer Koloskopie zur Abklärung [32].

Vor diesem Hintergrund soll der vorliegende Bericht dem Gemeinsamen Bundesausschuss Informationen dazu liefern, inwiefern Personen, die einen oder mehrere an Darmkrebs erkrankte Verwandte haben, ein erhöhtes Darmkrebsrisiko aufweisen, wie verlässlich sie durch anamnestische Instrumente wie Fragebögen oder Interviews identifiziert werden können und ob und in welcher Form Personen mit einem aufgrund einer positiven Familienanamnese erhöhten Darmkrebsrisiko durch die Teilnahme an einem modifizierten Früherkennungsangebot einen patientenrelevanten Nutzen erfahren. Ausdrücklich ausgenommen sind im Folgenden Personen mit hereditären Formen von Darmkrebs.

2 Ziele der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des patientenrelevanten Nutzens einer Darmkrebsfrüherkennungsuntersuchung für Personen unter 55 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko (ausgenommen hereditäre Erkrankungen). Die Fragestellung des Berichts wurde in mehrere Teilziele aufgegliedert, die im Folgenden dargestellt werden.

Teilziel A: Bestimmung des Erkrankungsrisikos bei positiver Familienanamnese

Die Einführung eines modifizierten Screenings für Personen mit positiver Familienanamnese ist nur dann sinnvoll, wenn diese Personengruppe im Vergleich zur Normalbevölkerung tatsächlich ein erhöhtes Risiko aufweist, an Darmkrebs zu erkranken.

Im Rahmen von Teilziel A wird deshalb für Personen mit positiver Familienanamnese das Risiko, an Darmkrebs zu erkranken oder zu sterben, bestimmt. Dabei soll untersucht werden, welche unterschiedlichen Definitionen von Risikogruppen es gibt (z. B. in Abhängigkeit von der Anzahl der erkrankten Verwandten oder dem Alter der Verwandten zum Zeitpunkt der Erkrankung) und wie hoch gegebenenfalls die jeweilige Risikoerhöhung im Vergleich zur Normalbevölkerung ist.

Sollten sich keine Hinweise darauf finden, dass eine positive Familienanamnese mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko einhergeht, fehlt die Grundlage für die weitere Bearbeitung der im Folgenden dargestellten Teilziele.

Teilziel B: Bewertung der diagnostischen Güte anamnestischer Instrumente

Voraussetzung dafür, Personen mit erhöhtem Risiko aufgrund einer positiven Familienanamnese ein modifiziertes Screening anbieten zu können, ist, dass diese Personengruppe mit angemessener Zuverlässigkeit innerhalb der Normalbevölkerung identifiziert werden kann. Dafür können zum Beispiel anamnestische Instrumente wie Fragebögen oder Interviews zum Einsatz kommen.

Im Rahmen von Teilziel B wird deshalb 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.

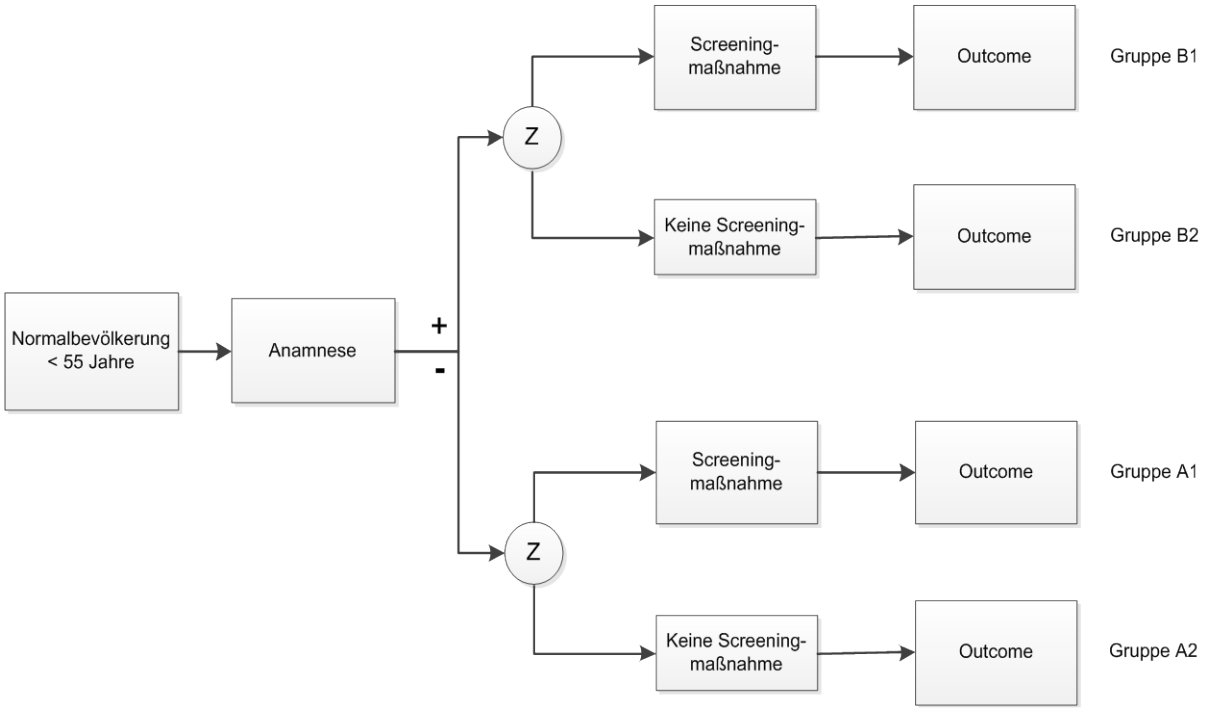
Teilziel C: Vergleichende Nutzenbewertung umfassender Screeningstrategien unter Einbeziehung anamnestischer Instrumente

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 Anamnese-instrumente) in ihrem Nutzen unterscheiden.

Prinzipiell sind verschiedene Studiendesigns denkbar, mit denen diese Frage adressiert werden kann [33]. Im Folgenden wird der Begriff „Screeningstrategie“ verwendet, um eine vollständige diagnostische Kette einschließlich eines anamnestischen Instruments und (bei positiver Anamnese) eines diagnostischen Untersuchungsverfahrens zur Früherkennung von Darmkrebs zu beschreiben. Als „Screeningmaßnahme“ werden im Folgenden die eigentlichen Maßnahmen zur Früherkennung (z. B. Koloskopie, FOBT) bezeichnet, die primär diagnostische Verfahren darstellen, aber im Falle der Koloskopie und Sigmoidoskopie gegebenenfalls auch eine therapeutische Komponente (Polypektomie) beinhalten. Eine Screeningstrategie besteht also aus einer oder mehreren Screeningmaßnahmen in Kombination.

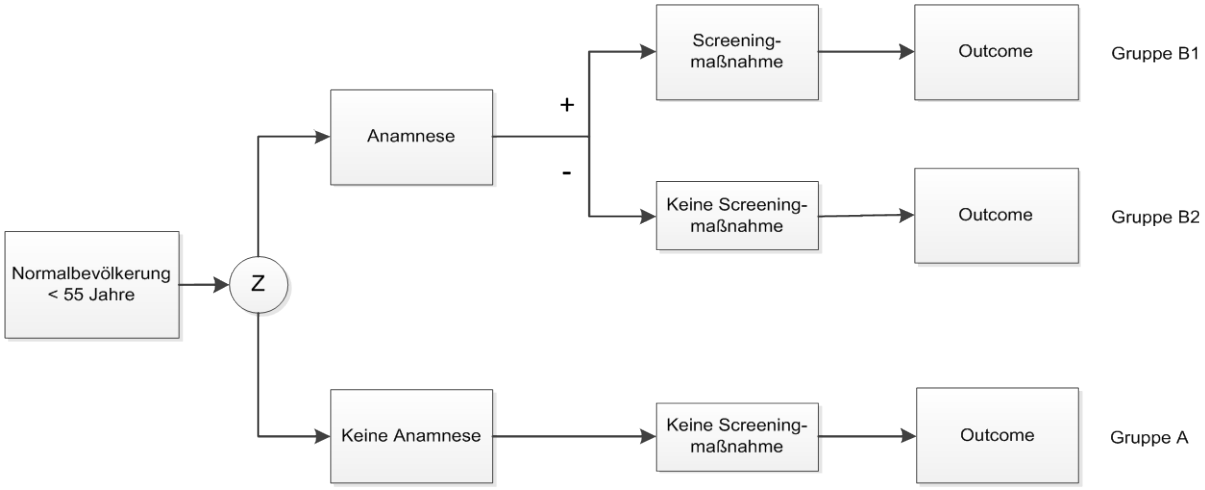
Eine Möglichkeit besteht in einem Studiendesign, bei dem an allen Teilnehmern (Normalbevölkerung) zu Studienbeginn die Familienanamnese erhoben wird und unabhängig vom Testergebnis eine Zuteilung (idealerweise zufällig) zu den Bedingungen „Screening-maßnahme“ / „keine Screeningmaßnahme“ erfolgt (Abbildung 2). Eine Wechselwirkung zwischen dem Testergebnis und dem Screening läge vor, wenn der Effekt des Screenings bei den Personen mit positiver Familienanamnese (d. h. Vergleich Gruppe B1 vs. B2) größer wäre als bei Personen ohne Familienanamnese (d. h. Vergleich Gruppe A1 vs. A2). Dies würde bedeuten, dass ein positives Testergebnis (d. h. eine positive Familienanamnese) Personen identifiziert, die von der Screeningmaßnahme besonders profitieren.



Z = Zuteilung zu den Interventionen

Abbildung 2: Studiendesign zur Erfassung einer Wechselwirkung (adaptiert nach [33])

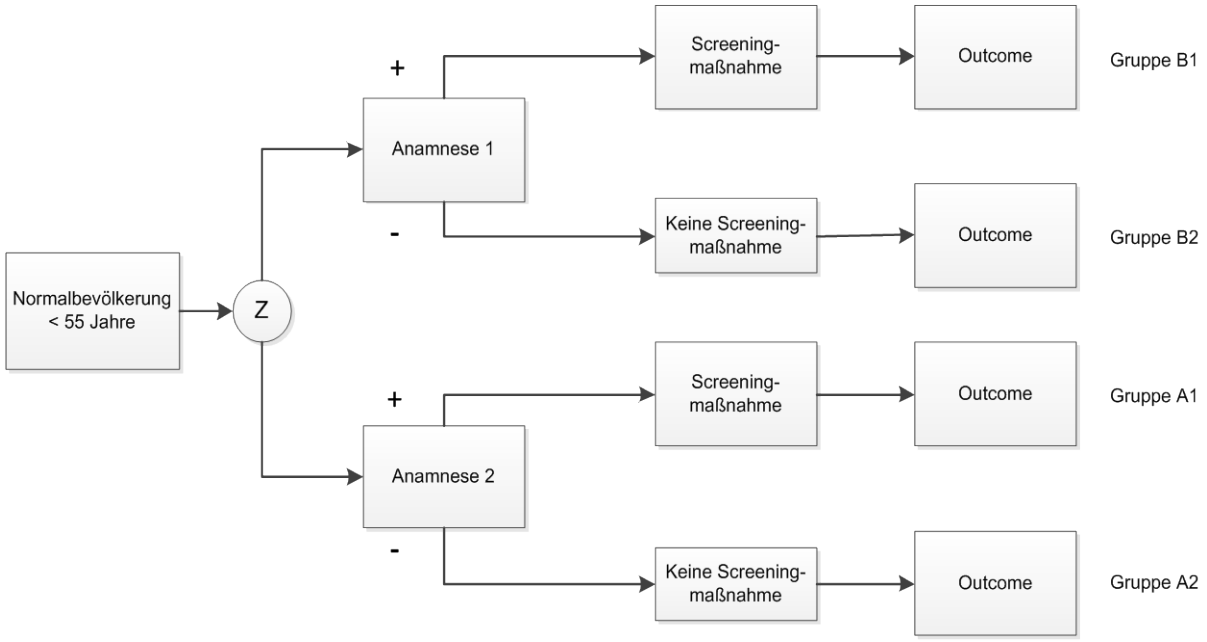
Ebenfalls möglich wäre ein Studiendesign wie in Abbildung 3 dargestellt: Hier würden Personen der Normalbevölkerung zunächst idealerweise zufällig zu den Bedingungen „Anamnese“ und „keine Anamnese“ (Gruppe A) zugeteilt. Die Personen, die an einer Anamnese teilnehmen, würden dann bei positivem Testergebnis einer Screeningmaßnahme (z. B. Koloskopie) unterzogen (Gruppe B1), diejenigen mit negativem Testergebnis nicht (Gruppe B2). Ein Vergleich der Gruppen B (B1+B2) und A evaluiert somit den Effekt der Screeningstrategie, bestehend aus der Anamnese und der darauffolgenden Screeningmaßnahme. Falls sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigt, ist allerdings unklar, ob dies daran liegt, dass der Test unzureichend war, oder daran, dass die Screeningmaßnahme in dieser Gruppe keinen Effekt hatte. Dieses Studiendesign würde auch die Beurteilung eventueller Schäden durch die Erhebung der Familienanamnese erlauben.



Z = Zuteilung zu den Interventionen

Abbildung 3: Kontrollierte Interventionsstudie zur Evaluation eines anamnestischen Tests (adaptiert nach [33])

Erweiterungen dieser Studiendesigns sind möglich, zum Beispiel um den Nutzen und Schaden verschiedener anamnestischer Instrumente miteinander zu vergleichen, wie in Abbildung 4 veranschaulicht:



Z = Zuteilung zu den Interventionen

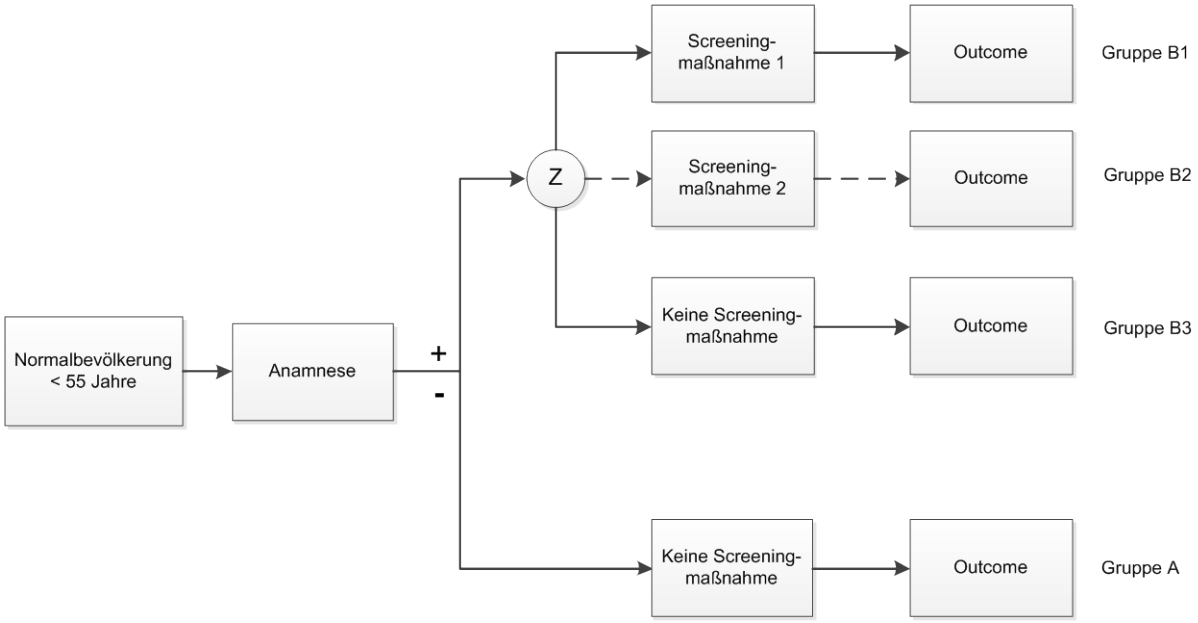
Abbildung 4: Kontrollierte Interventionsstudie zur Evaluation einer anamnestischen Strategie (adaptiert nach [33])

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), aber auch auf andere mögliche Unterschiede in den Screening-strategien (z. B. verschiedene Zeitabstände zwischen den Untersuchungen).

Ziel D ist deshalb die vergleichende Nutzenbewertung verschiedener Maßnahmen im Rahmen einer Screeningstrategie im Vergleich zu keiner oder anderen Maßnahmen im Rahmen einer Screeningstrategie bei Personen mit erhöhtem Risiko aufgrund einer positiven Familienanamnese unter 55 Jahren hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Abbildung 5 veranschaulicht, wie eine mögliche Studie zur Beantwortung dieser Fragestellung angelegt sein könnte: Dabei würde in der Normalbevölkerung in einem früheren Alter als dem, in dem bisher das Darmkrebsscreening angeboten wird (also z. B. mit 45 Jahren), ein Instrument zur Feststellung einer positiven Familienanamnese eingesetzt. Den Personen, für die das Testergebnis negativ ist (also keine positive Familienanamnese vorliegt), werden keine

weiteren Maßnahmen angeboten (Gruppe A). Die Personen mit einem positiven Testergebnis werden idealerweise zufällig zu 2 Studienarmen zugeteilt. Der einen Gruppe wird eine Screeningmaßnahme (z. B. Koloskopie) (Gruppe B1) angeboten, der anderen nicht (Gruppe B3). Ein Vergleich der Ergebnisse in Gruppe B1 versus Gruppe B3 evaluiert den Nutzen der Screeningmaßnahme für Personen mit einem positiven Testergebnis. Alternativ (oder zusätzlich) ist ein Studienarm mit einer alternativen Screeningmaßnahme denkbar, der einen Vergleich verschiedener Screeningmaßnahmen bei Personen mit positivem Testergebnis erlaubt (Gruppe B1 versus Gruppe B2). Darüber hinaus kann ein solches Studiendesign Informationen zur prognostischen Güte des Anamneseinstruments liefern, wenn der Darmkrebsstatus von Personen in Gruppe B3 mit dem bei Personen in Gruppe A verglichen wird – unter der Voraussetzung, dass die beiden Gruppen ansonsten vergleichbar sind. Der Nachteil dieses Designs ist, dasseventuelle Schäden durch die Erhebung der Familienanamnese nicht beurteilt werden können.



Z = Zuteilung zu den Interventionen

Abbildung 5: Studiendesign mit Testergebnis als Einschlusskriterium (adaptiert nach [33])

Im Unterschied zu den Studien, die für Teilziel C beschrieben werden, 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 Einschluss-kriterien dieser Studien entsprechen (sogenanntes Linked-Evidence-Konzept [34,35]).

3 Projektbearbeitung

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 21.03.2011 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des patientenrelevanten Nutzens einer Darmkrebsfrüherkennungsuntersuchung für Personen unter 55 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko (ausgenommen hereditäre Erkrankungen) beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurde am 07.07.2011 eine Vertreterin der Deutschen ILCO e. V. zur Festlegung patientenrelevanter Zielgrößen konsultiert.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 10.10.2011 wurde am 19.10.2011 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 16.11.2011 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Zum vorläufigen Berichtsplan gingen keine Stellungnahmen ein. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Im Anschluss an die Anhörung wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 19.12.2011) publiziert.

Der vorliegende Vorbericht wird zur Anhörung gestellt. Hierzu können schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf der Website des IQWiG in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichts führen. Im Anschluss an diese Anhörung wird der Abschlussbericht erstellt. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

Im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan ergaben sich im Berichtsplan lediglich redaktionelle Änderungen.

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Es ergaben sich in der Informationsbeschaffung Änderungen, die unter 4.7 näher erläutert werden.

Außerdem ergaben sich redaktionelle Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Da der Auftrag auf Personen unter 55 Jahren abzielt, wurden zu allen Teilzielen in erster Linie Studien oder Auswertungen zu dieser Altersgruppe betrachtet. In dem Fall, dass die Datenlage für Personen unter 55 Jahren nicht ausreichend sein würde, sollten die Ergebnisse zu anderen Altersgruppen als ergänzende Information dargestellt werden. In diesem Fall wurde eine mögliche Effektmodifikation durch das Alter evaluiert.

4.1.1 Teilziel A: Bestimmung des Erkrankungsrisikos bei positiver Familienanamnese (Prognose)

4.1.1.1 Population

- Normalbevölkerung

4.1.1.2 Prognostische Merkmale

- Positive Familienanamnese beziehungsweise keine positive Familienanamnese bezüglich Darmkrebs entsprechend der jeweiligen Definition in den Studien

4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- Auftreten des kolorektalen Karzinoms,
- krankheitsspezifisches (tumorspezifisches) Überleben.

4.1.1.4 Studientypen

- Kohortenstudien
- Eingebettete Fall-Kontroll-Studien
- Fall-Kontroll-Studien

In den Studien werden relevante Störgrößen erkennbar berücksichtigt (z. B. durch adäquate Confounderadjustierung). Insbesondere sollten die folgenden Faktoren berücksichtigt sein: Ernährung, körperliche Aktivität, Gewicht / BMI, Alkoholkonsum, Rauchen.

4.1.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

- Durchführung der Studie in westlichen Industrienationen (Europa, USA, Kanada, Neuseeland, Australien)

4.1.2 Teilziel B: Bewertung der diagnostischen Güte anamnestischer Instrumente

4.1.2.1 Population

- Normalbevölkerung

4.1.2.2 Prüfinstrument und Referenztest

- Das Prüfinstrument ist ein anamnestisches Instrument (z. B. Fragebogen, Interview) zur Feststellung einer positiven Familienanamnese für Darmkrebs. Das anamnestische Instrument muss vordefinierte Fragen beinhalten, davon mindestens 1 zur Feststellung einer positiven Familienanamnese für Darmkrebs.
- Der Referenztest muss eine Klärung der Verwandtschaftsverhältnisse und eine Feststellung des Darmkrebsstatus aller relevanten Verwandten anhand einer unabhängigen Datenquelle (z. B. Register, Krankenakten) beinhalten.

4.1.2.3 Gütemaße

- Diagnostische Genauigkeit mittels Sensitivität / Spezifität oder positiver / negativer Likelihood-Quotienten, daraus abgeleitet gegebenenfalls prädiktive Aussagen mittels z. B. positivem / negativem prädiktiven Wert. Dabei müssen die Vierfeldertafel-Daten zur Berechnung der diagnostischen Güte der Primärstudien ableitbar sein.

4.1.2.4 Studientypen

- Studien (vergleichend oder nicht vergleichend), aus denen sich die unter 4.1.2.3 genannten Gütemaße für die untersuchten anamnestischen Instrumente, gegebenenfalls auch zum Vergleich mehrerer untereinander, ableiten lassen

4.1.2.5 Sonstige Studiencharakteristika

- Durchführung der Studie in westlichen Industrienationen (Europa, USA, Kanada, Neuseeland, Australien)

4.1.3 Teilziel C: Vergleichende Nutzenbewertung umfassender Screeningstrategien unter Einbeziehung anamnestischer Instrumente

4.1.3.1 Population

- Normalbevölkerung

4.1.3.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die verschiedenen Möglichkeiten, den Nutzen einer Screeningstrategie unter Einbeziehung einer vorgeschalteten Anamnese zur Identifizierung von Personen mit erhöhtem Risiko aufgrund einer positiven Familienanamnese für Darmkrebs mittels unterschiedlicher Studiendesigns (vergleichend) zu bewerten, sind in Kapitel 2 beschrieben. Die folgende Tabelle 4 gibt einen Überblick über die jeweilige Prüf- und Vergleichsintervention, wie sie sich in den jeweiligen Studiendesigns darstellen.

Tabelle 4: Prüf- und Vergleichsintervention für Teilziel C

Studiendesign / Abbildung	**Prüfintervention**	**Vergleichsintervention**
Studiendesign zur Erfassung einer Wechselwirkung[a] / Abbildung 2	Screeningmaßnahme (Gruppen B1, A1)	Keine Screeningmaßnahme (Gruppe B2, A2)
	Erfassung einer möglichen Wechselwirkung durch den Vergleich des Effekts des Screenings in Abhängigkeit vom Anamneseergebnis	
Prospektive kontrollierte Interventionsstudie zur Evaluation eines anamnestischen Tests[a] / Abbildung 3	Anamnese mit nachgeschalteter Screeningmaßnahme in Abhängigkeit vom Anamneseergebnis (Gruppen B1+B2)	Keine Anamnese und keine Screeningmaßnahme (Gruppe A)
Prospektive kontrollierte Interventionsstudie zur Evaluation einer anamnestischen Strategie[a] / Abbildung 4	Anamnese 1 mit nachgeschalteter Screeningmaßnahme in Abhängigkeit vom Anamneseergebnis (Gruppen B1+B2)	Anamnese 2 mit nachgeschalteter Screeningmaßnahme in Abhängigkeit vom Anamneseergebnis (Gruppen A1+A2)
a: für eine genaue Definition des erforderlichen Studiendesigns siehe 4.1.3.4		

4.1.3.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- 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 (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) wurden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

4.1.3.4 Studientypen

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

Für alle unter 4.1.3.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.3.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar. Für den Vergleich zweier verschiedener Screeningstrategien flossen daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung ein.

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 (sogenannte Controlled Clinical Trials: CCTs), 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.

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

4.1.4.1 Population

- Personen mit positiver Familienanamnese für Darmkrebs

4.1.4.2 Prüf- und Vergleichsintervention

- Screeningmaßnahme zur Früherkennung von Darmkrebs versus keine oder andere Screeningmaßnahme (z. B. Koloskopie, Sigmoidoskopie, FOBT; unterschiedliche Zeitabstände)

4.1.4.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- Gesamtüberleben,
- krankheitsspezifisches (tumorspezifisches) Überleben,
- Auftreten des kolorektalen Karzinoms,
- Auftreten fortgeschrittener Adenome,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie psychosoziale Aspekte 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 (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) wurden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel Skalen) erfasst wurden.

4.1.4.4 Studientypen

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

Für alle unter 4.1.4.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.4.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar. Für den Vergleich zweier verschiedener Screeningmaßnahmen flossen daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung ein.

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 (sogenannte Controlled Clinical Trials: CCTs), 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.

4.1.5 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Die folgende Tabelle zeigt die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung.

Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien Teilziel A (Prognose)	
EA1	Normalbevölkerung (siehe auch Abschnitt 4.1.1.1)
EA2	positive Familienanamnese bzw. keine positive Familienanamnese bezüglich Darmkrebs (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2)
EA3	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.1.3 formuliert
EA4	Kohortenstudien, eingebettete Fall-Kontroll-Studien, Fall-Kontroll-Studien jeweils mit erkennbarer Berücksichtigung relevanter Störgrößen (siehe auch Abschnitt 4.1.1.4)
EA5	Vollpublikation verfügbar[a]
EA6	Durchführung der Studie in westlichen Industrienationen (Europa, USA, Kanada, Neuseeland, Australien)
Einschlusskriterien Teilziel B (Diagnose)	
EB1	Normalbevölkerung (siehe auch Abschnitt 4.1.2.1)
EB2	anamnestisches Instrument zur Feststellung einer positiven Familienanamnese für Darmkrebs als Prüfinstrument und umfassender Referenztest (siehe auch Abschnitt 4.1.2.2)
EB3	Angaben zur diagnostischen Genauigkeit wie in Abschnitt 4.1.2.3 formuliert
EB4	Studien, aus denen sich Gütemaße zur diagnostischen Genauigkeit wie unter 4.1.2.3 definiert ableiten lassen (siehe auch Abschnitt 4.1.2.4)
EB5	Vollpublikation verfügbar[a]
EB6	Durchführung der Studie in westlichen Industrienationen (Europa, USA, Kanada, Neuseeland, Australien)

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Fortsetzung)

Einschlusskriterien Teilziel C (Screeningstrategie)	
EC1	Normalbevölkerung (siehe auch Abschnitt 4.1.3.1)
EC2	Prüf- und Vergleichsintervention entsprechend Abschnitt 4.1.3.2
EC3	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3.3 formuliert
EC4	randomisierte kontrollierte Studien sowie prospektive kontrollierte Interventionsstudien mit geeigneten Maßnahmen zur Sicherstellung der Strukturgleichheit (siehe auch Abschnitt 4.1.3.4)
EC5	Vollpublikation verfügbar[a]
Einschlusskriterien Teilziel D (Screeningmaßnahme)	
ED1	Personen mit positiver Familienanamnese für Darmkrebs (siehe auch Abschnitt 4.1.4.1)
ED2	Screeningmaßnahme zur Früherkennung von Darmkrebs (siehe auch Abschnitt 4.1.4.2)
ED3	keine oder andere Screeningmaßnahme (siehe auch Abschnitt 4.1.4.2)
ED4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.4.3 formuliert
ED5	randomisierte kontrollierte Studien sowie prospektive kontrollierte Interventionsstudien mit geeigneten Maßnahmen zur Sicherstellung der Strukturgleichheit (siehe auch Abschnitt 4.1.4.4)
ED6	Vollpublikation verfügbar[a]
Ausschlusskriterium (für alle Teilziele)	
A1	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [36], TREND- [37], STARD- [38] oder STROBE-Statements [39] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

4.1.6 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reichte es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt war. Lagen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wurde auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt war, wurden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorlagen.

4.2 Informationsbeschaffung für Teilziel A

4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE und NHS Economic Evaluation Database (Economic Evaluations),
- Suche nach systematischen Übersichten: Identifizierung mittels Suche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments).

Im Rahmen der Vorbereitung der bibliografischen Literaturrecherche wurde eine Reihe potenziell relevanter Publikationen identifiziert. Diese wurden in PubMed genutzt, um über die „Related Citations"-Funktion weitere Referenzen zu identifizieren (berücksichtigt wurden jeweils die ersten 20 Treffer).

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Suche fand am 11.10.2011 statt.

Die Anwendung der „Related Citations"-Funktion erfolgte am 19.09.2011.

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien zu ermitteln, wurden weitere Quellen berücksichtigt. Die Rechercheergebnisse wurden anschließend auf weitere relevante Studien und Studienunterlagen untersucht (siehe Abschnitt 4.2.3 „Selektion relevanter Studien").

Das Vorgehen bei Autorenanfragen und der Umgang mit Informationen aus der Anhörung werden in den Abschnitten 4.2.4 und 4.2.5 beschrieben.

4.2.2.1 Suche in relevanten systematischen Übersichten

Relevante systematische Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen beziehungsweise Studien gesichtet.

4.2.2.2 Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern

Für Teilziel A erfolgte keine Suche in Studienregistern.

4.2.2.3 Suche in durch den G-BA übermittelten Unterlagen

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens, das zu Beginn der Auftragsbearbeitung durch den G-BA durchgeführt wurde, wurden 13 Publikationen benannt. Alle diese Publikationen wurden im Volltext beschafft und separat auf ihre Relevanz für die jeweiligen Berichtsfragestellungen geprüft.

4.2.3 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 5) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Publikationen wurden in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

Selektion relevanter Studien aus weiteren Suchquellen

Informationen aus durch den G-BA übermittelten Unterlagen wurden von 2 Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet.

Es war geplant, dass im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan eingereichte Informationen von einem Reviewer auf Studien gesichtet und auf ihre Relevanz bewertet werden sollten; ein zweiter Reviewer sollte den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen überprüfen.

Die identifizierten relevanten systematischen Übersichten wurden nach weiteren potenziell relevanten Studien durchsucht, deren Relevanz von 2 Reviewern unabhängig voneinander geprüft wurde.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftraten, wurden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien

Es war geplant, Anfragen an die Autoren der Publikationen zu stellen, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten ließen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen waren und keine Sponsoren, in der Regel die Hersteller einer der geprüften Therapieoptionen, zu einer Studie identifizierbar waren.

4.2.5 Nutzung von Informationen aus der Anhörung

Im Anschluss an die Veröffentlichung des vorläufigen Berichtsplans erfolgte eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung einzubeziehende Informationen beziehen konnte. Relevante Informationen aus dieser Anhörung konnten in die Nutzenbewertung einfließen.

4.3 Informationsbeschaffung für Teilziel B

4.3.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE und NHS Economic Evaluation Database (Economic Evaluations),
- Suche nach systematischen Übersichten: Identifizierung mittels Suche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments).

Im Rahmen der Vorbereitung der bibliografischen Literaturrecherche wurde eine Reihe potenziell relevanter Publikationen identifiziert. Diese wurden in PubMed genutzt, um über die „Related Citations“ Funktion weitere Referenzen zu identifizieren (berücksichtigt wurden jeweils die ersten 20 Treffer).

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Suche fand am 11.01.2012 statt.

Die Anwendung der „Related Citations“-Funktion erfolgte am 07.10.2011.

4.3.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien zu ermitteln, wurden weitere Quellen berücksichtigt. Die Rechercheergebnisse wurden anschließend auf weitere relevante Studien und Studienunterlagen untersucht (siehe Abschnitt 4.3.3 „Selektion relevanter Studien“).

Das Vorgehen bei Autorenanfragen und der Umgang mit Informationen aus der Anhörung werden in den Abschnitten 4.3.5 und 4.3.6 beschrieben.

4.3.2.1 Suche in relevanten systematischen Übersichten

Für die Sichtung relevanter systematischer Übersichten siehe Abschnitt 4.2.2.1.

4.3.2.2 Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern

Für Teilziel B erfolgte keine Suche in Studienregistern.

4.3.2.3 Suche in durch den G-BA übermittelten Unterlagen

Für die Suche in den durch den G-BA übermittelten Unterlagen siehe Abschnitt 4.2.2.3.

4.3.3 Selektion relevanter Studien

Für die Selektion relevanter Studien siehe Abschnitt 4.2.3.

Für dieses Teilziel wurden zusätzlich Informationen aus Anfragen zu deutschsprachigen Fragebögen (vgl. Abschnitt 4.3.4) von einem Reviewer auf Studien gesichtet und hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet; ein zweiter Reviewer überprüfte den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen.

4.3.4 Anfragen zu deutschsprachigen Fragebögen zur Familienanamnese

Im Rahmen der Vorbereitung auf das Projekt sowie im weiteren Projektverlauf wurden im Internet frei zugängliche deutschsprachige Fragebögen, die die Familienanamnese bezüglich Darmkrebs ermitteln, identifiziert. Dies erfolgte ohne Anspruch auf Vollständigkeit. Organisationen, die diese Fragebögen herausgeben oder verwenden, wurden angeschrieben und es wurde angefragt, ob ihnen eine Studie bekannt ist, in der die diagnostische Güte des jeweiligen Fragebogens (Zusammenhang Fragebogenergebnisse und tatsächliches Vorliegen einer positiven Familienanamnese bezüglich Darmkrebs) untersucht wurde. Eine vollständige Auflistung aller angefragten Organisationen ist in Anhang F enthalten.

4.3.5 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien

Für die Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien siehe Abschnitt 4.2.4.

4.3.6 Nutzung von Informationen aus der Anhörung

Für die Nutzung von Informationen aus der Anhörung siehe Abschnitt 4.2.5.

4.4 Informationsbeschaffung für Teilziele C und D

4.4.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE, NHS Economic Evaluation Database (Economic Evaluations) und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials),
- Suche nach systematischen Übersichten: Identifizierung mittels Suche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments).

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Suche fand am 13.03.2012 statt.

4.4.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien zu ermitteln, wurden weitere Quellen berücksichtigt. Die Rechercheergebnisse wurden anschließend auf weitere relevante Studien und Studienunterlagen untersucht (siehe Abschnitt 4.4.3 „Selektion relevanter Studien“).

Das Vorgehen bei Autorenanfragen und der Umgang mit Informationen aus der Anhörung werden in den Abschnitten 4.4.4 und 4.4.5 beschrieben.

4.4.2.1 Suche in relevanten systematischen Übersichten

Für die Sichtung relevanter systematischer Übersichten siehe Abschnitt 4.2.2.1.

Zusätzliche Identifizierung randomisierter Screeningstudien für Teilziel C

Über die bibliografische Recherche nach randomisierten Screeningstudien, die Personen der Normalbevölkerung untersucht haben, (Teilziel C) hinaus wurde ein ergänzender Zugang zur Identifikation relevanter Studien verfolgt. Das Ziel war, gegebenenfalls Auswertungen zu einer möglichen Wechselwirkung zwischen der Familienanamnese und der Screeningmaßnahme zu identifizieren, die in den bibliografischen Datenbanken nicht entsprechend verschlagwortet sind.

Dazu wurden dem IQWiG bekannte systematische Übersichten auf eingeschlossene randomisierte Screeningstudien, die in der Normalbevölkerung durchgeführt wurden und Ergebnisse zur Mortalität beziehungsweise Morbidität lieferten, gescreent und anschließend für diese Studien zentrale Publikationen gesichtet. Die Auswahl der systematischen

Übersichten sowie die Sichtung der so identifizierten Dokumente wurden von einer Person durchgeführt.

4.4.2.2 Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister wurden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov [online]. URL: http://www.clinicaltrials.gov,
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal [online]. URL: http://apps.who.int/trialsearch.

Die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 02.04.2012 statt.

4.4.2.3 Suche in durch den G-BA übermittelten Unterlagen

Für die Suche in den durch den G-BA übermittelten Unterlagen siehe Abschnitt 4.2.2.3.

4.4.3 Selektion relevanter Studien

Für die Selektion relevanter Studien siehe Abschnitt 4.2.3.

Für diese Teilziele wurden zusätzlich Informationen aus öffentlich zugänglichen Studienregistern von 2 Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet.

4.4.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien

Für die Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien siehe Abschnitt 4.2.4.

4.4.5 Nutzung von Informationen aus der Anhörung

Für die Nutzung von Informationen aus der Anhörung siehe Abschnitt 4.2.5.

4.5 Informationsbewertung

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse wurden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

Datenextraktion

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen wurden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

4.5.1 Bewertung von Studien zum Erkrankungsrisiko (Teilziel A)

Die eingeschlossenen Studien zum Erkrankungsrisiko wurden hinsichtlich ihres Verzerrungspotenzials bewertet. Bezüglich möglicher Verzerrungen sind bei Kohortenstudien, eingebetteten Fall-Kontroll-Studien und Fall-Kontroll-Studien insbesondere folgende Punkte bedeutsam [40,41]:

- Auswahl der Studienpopulation,
- Angemessenheit der Nachbeobachtung (für Kohortenstudien),
- adäquate Erfassung der prognostischen Faktoren,
- adäquate Erfassung der Endpunkte,
- adäquater Umgang mit Störgrößen und
- ergebnisunabhängige Berichterstattung.

4.5.2 Bewertung von Studien zur diagnostischen Güte (Teilziel B)

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studien zur diagnostischen Güte wurde mithilfe des QUADAS-2-Instruments durchgeführt [42]. Das Verzerrungspotenzial der Studien zur diagnostischen Güte wurde als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Bewertung der diagnostischen Güte. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Aussage.

4.5.3 Bewertung von Studien zum patientenrelevanten Nutzen (Teilziele C und D)

Es war geplant, das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie zu bewerten, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollten insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet werden:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers (bei randomisierten Studien)
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial sollte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts sollte zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten sollten die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

4.6 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen wurden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich, wurden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Werkzeuge eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgte darüber hinaus in jedem Fall.

Bei der Betrachtung patientenrelevanter Endpunkte, die mithilfe von (komplexen) Skalen operationalisiert werden, ist es in besonderer Weise notwendig, neben der statistischen Signifikanz der Effekte die Relevanz der beobachteten Wirkungen der untersuchten Interventionen zu bewerten, da die Komplexität der Skalen häufig eine sinnvolle Interpretation geringfügiger Unterschiede erschwert. Die Relevanzbewertung kann auf Basis von Mittelwertdifferenzen und Responderanalysen vorgenommen werden. Welches dieser Verfahren gewählt werden kann, hängt insbesondere von der Verfügbarkeit der Daten aus den Primärstudien ab.

Um skalen- und indikationsspezifischen Besonderheiten gerecht zu werden, sollte die Relevanzbewertung primär auf Basis validierter (bzw. etablierter) Relevanzkriterien für die jeweilige Skala durchgeführt werden. Für die Betrachtung von Mittelwertdifferenzen ist dies z. B. eine validierte beziehungsweise etablierte Irrelevanzschwelle für den Gruppenunterschied: Liegt das zum beobachteten Effekt korrespondierende Konfidenzintervall vollständig oberhalb dieser Irrelevanzschwelle, wird davon ausgegangen, dass die

Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Bei der Betrachtung von Responderanalysen ist es erforderlich, dass bei diesen Analysen ein validiertes beziehungsweise etabliertes Responsekriterium angewendet wurde (im Sinne einer individuellen Minimal Important Difference [MID]). Liegt bei einer solchen Auswertung ein statistisch signifikanter Unterschied der Anteile der Responder zwischen den Gruppen vor, wird dies als relevanter Effekt angesehen, da die Responsedefinition bereits eine Schwelle der Irrelevanz (nämlich die MID) beinhaltet.

Falls skalenspezifisch validierte beziehungsweise etablierte Relevanzkriterien nicht vorliegen, muss auf ein allgemeines statistisches Maß zur Relevanzbewertung zurückgegriffen werden. In diesem Fall sollten standardisierte Mittelwertdifferenzen (SMDs in Form von Hedges' g) betrachtet werden. Als Irrelevanzschwelle wird dann 0,2 verwendet: Liegt das zum beobachteten Effekt korrespondierende Konfidenzintervall vollständig oberhalb dieser Irrelevanzschwelle, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der beobachtete Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein" angesehen werden kann [43,44].

4.6.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen wurden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung, Bewertung des Risikos bzw. Bewertung der diagnostischen Güte einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patienten ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Nichtberücksichtigungsanteile größer als 20 % als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [45].

Ausnahmen von dieser Regel können zum Beispiel dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [46].

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung, Bewertung des Risikos bzw. Bewertung der diagnostischen Güte einbezogen, wenn der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

4.6.2 Meta-Analyse

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen-

gefasst. Für die statistische Auswertung sollten primär die Ergebnisse aus Intention-to-Treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen erfolgen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [47]. In begründeten Ausnahmefällen sollten Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorlagen, sollten diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Studien zum patientenrelevanten Nutzen

Für stetige Variablen sollte die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollten Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios und beim Vergleich von Überlebenszeiten anhand des Hazard Ratio durchgeführt werden. Bei kategorialen Variablen sollte ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet werden [48].

Es war geplant, die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien mittels Forest Plots zusammenfassend darzustellen. Anschließend sollte die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität erfolgen [49]. War die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p \geq 0{,}2$ für Heterogenitätstest), sollte der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollten die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem sollte untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählten methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.6.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.6.4).

Diagnosestudien

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollten ebenfalls mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Außerdem sollten, sofern die dafür nötigen Anforderungen als erfüllt gelten konnen, für die Testgütekriterien eine Meta-Analyse anhand der Sensitivität und Spezifität in einer bivariaten Analyse durchgeführt werden [50]. Die Schätzung der Modellparameter (Sensitivität, Spezifität und Parameter für die Hierarchical Summary Receiver Operating Characteristic, HSROC) sollte über einen Maximum-Likelihood-Ansatz in einem nicht linearen gemischten Modell erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen konnten auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen.

Zusätzlich war geplant, bei diagnostischen Studien die beobachteten Paare aus Sensitivität und Spezifität grafisch zweidimensional darzustellen. Studien, in denen verschiedene diagnostische Verfahren direkt verglichen wurden, sollten gekennzeichnet werden. Des Weiteren sollten die aus bivariaten Meta-Analysen gewonnenen Schätzer für die Erwartungswerte als gepoolte Paare der Sensitivität und der Spezifität mit den dazugehörigen 95 %-Konfidenzellipsen grafisch dargestellt werden. Schließlich sollten die geschätzten

HSROC-Kurven abgebildet werden. Die grafischen Darstellungen der Sensitivität und Spezifität und der HSROC-Kurve können Tendenzen zu einer besseren Testgüte in den vorliegenden Studien aufzeigen. Schneiden sich die Konfidenzellipsen zweier Technologien nicht, so wird davon ausgegangen, dass in den vorliegenden Studien ein Unterschied in der diagnostischen Güte besteht. Die Richtung des Unterschieds sollte gegebenenfalls grafisch bestimmt werden. Sollten sich 2 Konfidenzellipsen beträchtlich überlappen oder sich 2 HSROC-Kurven im Bereich der Grafik schneiden, in dem auch Paare aus Sensitivität und Spezifität beobachtet wurden, wäre davon ausgegangen worden, dass in den vorliegenden Studien kein Unterschied in der diagnostischen Güte besteht.

Das Vorliegen von Heterogenität sollte anhand von Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen untersucht werden.

4.6.3 Sensitivitätsanalyse

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse waren Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren sollten sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen bilden, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere sollte die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Der Algorithmus zum Schätzen der Parameter im bivariaten Modell kann gegebenenfalls keinen Schätzer liefern, da das Maximum-Likelihood-Verfahren nicht konvergiert, oder zu unrealistischen Schätzern führen, das heißt zu Schätzern mit zu großen Standardfehlern und entsprechenden Konfidenzintervallen. Die Gründe hierfür können beispielsweise sein, dass zu wenige Studien vorliegen, als dass die Parameter geschätzt werden könnten. Aber auch einzelne Studien mit extremen Werten können dazu führen. Hierzu sollten Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden, um diese Studien zu identifizieren.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufter Effekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen attestiert wird.

4.6.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies konnten direkte Patienten-charakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.6.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen bestand hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte war die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz

Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren wurden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen ein-bezogen. Außerdem erfolgten eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es war vorgesehen, teilzielübergreifend folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter.

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

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines Zusatznutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

4.7 Änderungen der Methodik

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche für die Teilziele A und B wurde zusätzlich zur vorab geplanten Vorgehensweise die „Related Citations“-Funktion in PubMed angewendet, um weitere Treffer zu identifizieren. Dafür wurden potenziell relevante Studien, die im Rahmen der Vorbereitungen der Recherche identifiziert worden waren, verwendet und jeweils die ersten 20 Treffer berücksichtigt.

Zusätzlich zu den bereits im Berichtsplan spezifizierten Recherchen wurde im Teilziel C ein zusätzlicher Zugangsweg gewählt, um nach Publikationen zu randomisierten Screeningstudien zu suchen, die Daten zu einer möglichen Wechselwirkung zwischen der Familienanamnese und der Screeningmaßnahme enthalten könnten (siehe Abschnitt 4.4.2.1).

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung für Teilziel A

5.1.1 Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche

Abbildung 6 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliografischen Datenbanken (inklusive der Anwendung der „Related Citations"-Funktion) und des Literaturscreenings gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss für Teilziel A.

Nach Ausschluss von 1023 Duplikaten ergab sich eine Gesamtzahl von 3355 zu screenender Treffer.

Da vor der Durchführung der Informationsbeschaffung nicht feststand, ob die Datenlage für Personen unter 55 Jahren ausreichend sein würde, wurden alle Studien zunächst unabhängig vom Alter der eingeschlossenen oder ausgewerteten Personen gesichtet (vgl. Abschnitt 4.1). 2814 Treffer wurden von beiden Reviewern nach Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen übereinstimmend im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings als nicht relevant ausgeschlossen. Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit 541 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden. Dabei wurde zunächst geprüft, ob Studien identifiziert werden konnten, die den Einschlusskriterien des Berichts entsprachen und Ergebnisse für Personen unter 55 Jahren lieferten. Angesichts der identifizierten Studien mit relevanten Daten für Personen unter 55 Jahren (vgl. 5.1.5) wurde die Datenlage als ausreichend bewertet.

521 Treffer, die nicht relevant waren, wurden mit den zutreffenden vorab definierten Ausschlussgründen (Nichterfüllung EA1 bis EA6; A1) beziehungsweise dem Ausschlussgrund „Alterskriterium" (d. h., es wurden keine relevanten Daten für Personen unter 55 Jahren berichtet) kodiert. Dabei waren die verschiedenen Ausschlussgründe nicht immer eindeutig abzugrenzen, beispielsweise wenn die eingeschlossene Population (EA1) und der daraus resultierende Studientyp (EA4) sich gegenseitig bedingten. Das Kriterium EA3 wurde auch als Ausschlussgrund kodiert, wenn keine auswertbaren oder quantifizierbaren Daten für die in Abschnitt 4.1.1.3 definierten Endpunkte berichtet wurden. Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B. Bei weiteren 5 Treffern handelte es sich um relevante systematische Übersichten, welche im Hinblick auf relevante Studien gescreent wurden (siehe Abschnitt 5.1.2.1).

Die verbliebenen 15 Publikationen zu 9 Studien erfüllten nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Vorbericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss.

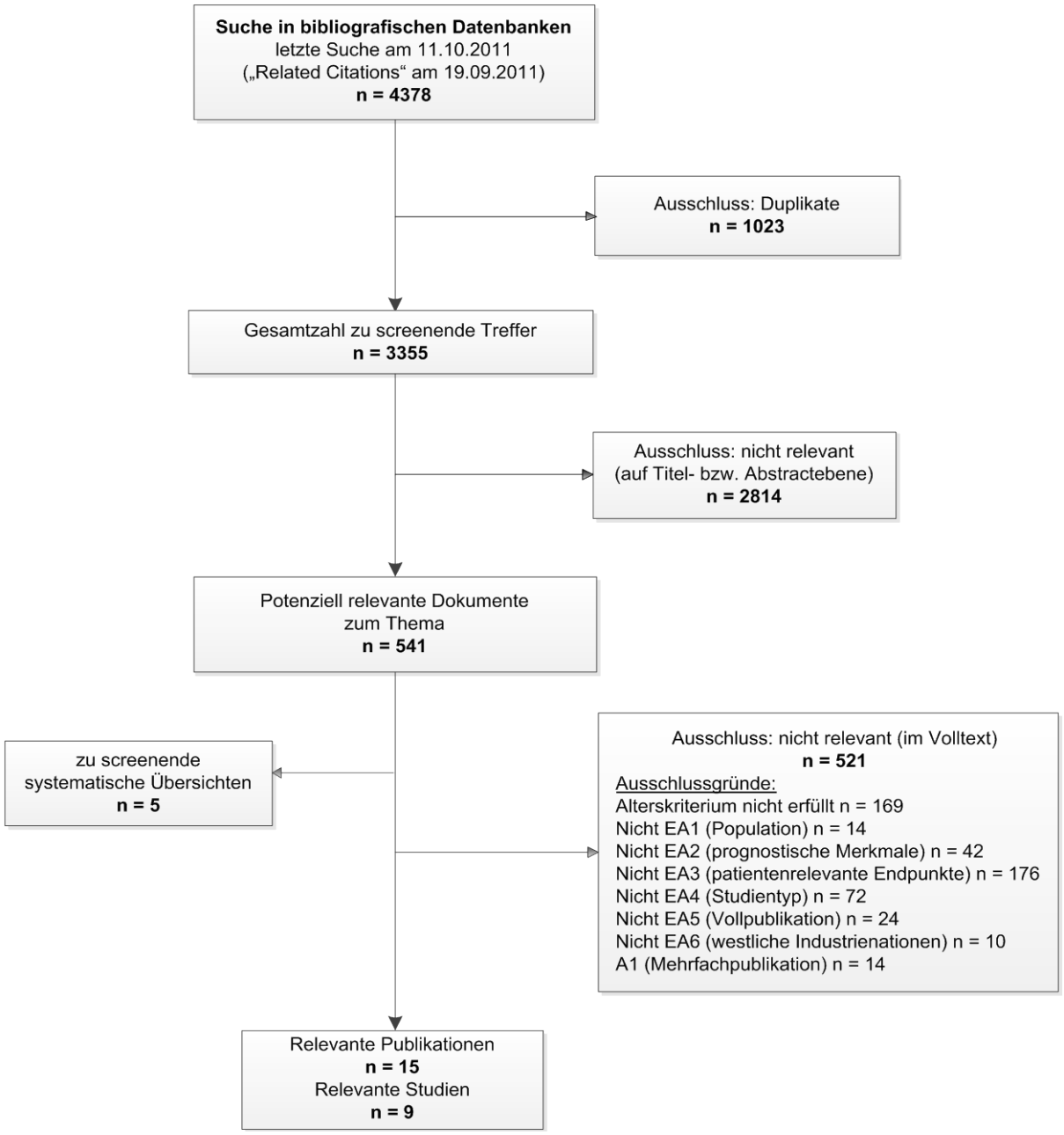


Abbildung 6: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings (Teilziel A)

5.1.2 Weitere publizierte und nicht publizierte Studien

5.1.2.1 Systematische Übersichten

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurden 5 relevante systematische Übersichten identifiziert. Deren Sichtung ergab keine weiteren relevanten Publikationen beziehungsweise Studien, die nicht über andere Rechercheschritte identifiziert wurden. Die entsprechenden Zitate finden sich in Anhang C.

5.1.2.2 Studienregister

Für Teilziel A erfolgte keine Suche in Studienregistern.

5.1.2.3 Unterlagen des G-BA

Insgesamt wurden 13 Referenzen vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleitet.

11 Dokumente wurden von beiden Reviewern im Rahmen der Volltextsichtung nach Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen als nicht relevant ausgeschlossen. Die Zitate der ausgeschlossenen Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang D.

Von den gesichteten Dokumenten erfüllten nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer 2 Dokumente (2 Studien) die für diesen Vorbericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss – darunter keine weiteren relevanten Studien, die nicht über andere Rechercheschritte identifiziert wurden.

5.1.3 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien

Eine Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien war nicht erforderlich, da sicher nicht zu erwarten war, dass solche Informationen einen relevanten Einfluss auf die Bewertung des Teilziels A haben würden.

5.1.4 Informationen aus der Anhörung

Im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan wurden keine zusätzlichen relevanten Studien genannt.

5.1.5 Resultierender Studienpool

Die nachfolgende Abbildung 7 fasst die Ergebnisse der durchsuchten Quellen zusammen. Für jede Quelle wird die Anzahl der dort als relevant identifizierten Studien dargestellt, wie sie auch in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben wurden. Zudem wird dargestellt, wie groß der daraus resultierende Studienpool ist.

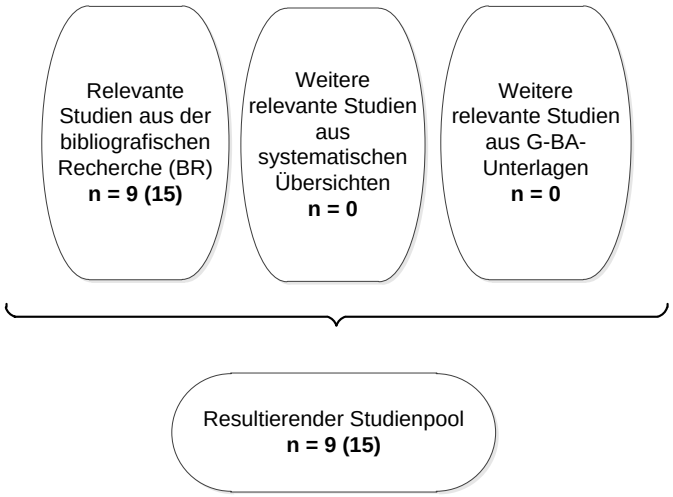


Abbildung 7: Übersicht über die relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein) (Teilziel A)

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten 9 relevante Studien (15 Publikationen) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 6).

Die Publikationen Slattery 1994 [51] und Kerber 2005 [52] wurden der Studie Slattery 2003 [53] zugeordnet, da hier offensichtlich eine weitgehende Überschneidung der jeweiligen Studienpopulationen vorliegt. Alle Publikationen berichten Auswertungen für Patienten mit Kolonkarzinom und für die Kontrollen aus Utah. In Slattery 2003 wurden zusätzlich Fälle mit Rektumkarzinom sowie Kontrollen aus Nordkalifornien herangezogen. Damit lieferte Slattery 2003 Ergebnisse zur Risikoerhöhung sowohl in Bezug auf Kolon- als auch auf Rektumkarzinome und damit eine breitere Informationsbasis. In Kerber 2005 werden zwar für verschiedene Altersgruppen (u. a. unter 45-Jährige) Schätzer für den Anteil der Krebsfälle, die auf familiäre Faktoren zurückzuführen sind, berichtet. Es fehlten jedoch Angaben zur Präzision der Schätzungen (z. B. Konfidenzintervalle). Daher wurde Slattery 2003 als Hauptpublikation festgelegt.

Tabelle 6: Studienpool (Teilziel A)

Studie	Verfügbare Dokumente Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	In Bewertung
Prospektive Kohortenstudien		
Fuchs 1994 (NHS & HPFS)	[54]	ja
Kohortenstudien basierend auf Registerdaten		
Carstensen 1996	[55-57]	nein
Hemminki 2008	[58,59]	ja
Fall-Kontroll-Studien		
Ghadirian 1998	[60]	ja
Kune 1989	[61]	ja
Negri 1998	[62,63]	ja
Newcomb 1999	[64]	ja
Slattery 2003	[51-53]	ja
St. John 1993	[65]	nein
HPFS: Health Professionals Follow-up Study, NHS: Nurses' Health Study		

5.1.6 Ausschluss von Studien aus der Bewertung

2 relevante Studien konnten letztlich doch nicht für die im vorliegenden Bericht vorgenommene Bewertung herangezogen werden, da sie keine verwendbaren Informationen lieferten.

Die Studie St. John 1993 [65] berichtete zwar altersstratifizierte Ergebnisse für die Personen unter Risiko (Tabelle 4 der Publikation). Allerdings war die Berichtsqualität nicht ausreichend, um diese Daten im vorliegenden Bericht zu verwerten: So waren keine ausreichend präzisen Schätzungen und auch keine Bestimmung von Standardfehlern möglich. Diese Studie konnte deshalb nicht in die vorliegende Bewertung aufgenommen werden.

In der Studie Carstensen 1996 [55-57] wurden zum einen lediglich nach einzelnen Faktoren separat adjustierte Ergebnisse präsentiert. Zum anderen lagen Ergebnisse aus multifaktoriellen Analysen vor. Die Beschreibung der zugrunde liegenden Modelle und der Ergebnisse war jedoch für eine zuverlässige Interpretation zu knapp gehalten. Auch diese Studie konnte deshalb nicht in die vorliegende Bewertung aufgenommen werden.

Damit wurden letztlich 7 Studien (11 Publikationen) in die Bewertung eingeschlossen.

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien für Teilziel A

5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 7 bis Tabelle 10 sind Angaben zum Design sowie zum jeweils untersuchten Studienkollektiv der 7 eingeschlossenen Studien zusammengefasst.

Prospektive Kohortenstudien

Die Studie **Fuchs 1994** [54] beruhte auf den Daten von 2 prospektiven Kohortenstudien aus den USA, der Nurses' Health Study (NHS) und der Health Professionals Follow-up Study (HPFS). Diese begannen in den Jahren 1976 (NHS) und 1980 (HPFS), als 121 700 Krankenschwestern zwischen 30 und 55 Jahren (NHS) beziehungsweise 51 269 Männer aus verschiedenen Gesundheitsberufen zwischen 40 und 75 Jahren Fragebögen zu Risikofaktoren für Krebserkrankungen sowie koronare Herzerkrankungen und auch zur Ernährung ausfüllten. Mit Beginn der Studie wurden diesen Teilnehmern alle 2 Jahre Fragebögen zu potenziellen Risikofaktoren sowie zu kürzlich diagnostizierten (Krebs-)Erkrankungen einschließlich Kolon- und Rektumkarzinomen zugesendet.

Für Frauen wurde die Familienanamnese hinsichtlich KRK bei dem Vater, der Mutter, dem Bruder oder der Schwester im Fragebogen von 1982 erhoben und 1988 aktualisiert. Für Männer war eine Frage zum Vorliegen von KRK bei der Mutter oder dem Vater im Fragebogen von 1986 enthalten. 1990 wurde diese Information aktualisiert und zusätzlich eine Frage zu KRK bei Geschwistern ergänzt. Die Angaben zum Vorliegen von Krebserkrankungen in der Familie wurden nicht verifiziert. Für 92 % (NHS) beziehungsweise 89 % (HPFS) der von den Teilnehmern berichteten eigenen kolorektalen Karzinome konnten die Angaben anhand von Krankenakten überprüft werden. Aufgrund der dabei festgestellten Genauigkeit der Selbstauskünfte (92 % bzw. 95 %) wurden im Folgenden alle selbst berichteten invasiven kolorektalen Karzinome (keine In-situ-Karzinome) in die Analysen eingeschlossen.

Ziel der Analyse von Fuchs 1994 waren die Quantifizierung der Risikoerhöhung für KRK bei positiver Familienanamnese und die Bestimmung des Einflusses von Charakteristika der Personen unter Risiko und der betroffenen Verwandten auf das KRK-Risiko. Dabei wurden unter anderem Personen, die prädisponierende Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, FAP, kolorektales Adenom) oder endoskopische Untersuchungen des Darms berichteten, ausgeschlossen.

Kohortenstudien basierend auf Registerdaten

Die Studie **Hemminki 2008** [58] beruhte auf einer Auswertung von Daten in der schwedischen Family Cancer Database in der aktualisierten Version von 2006 (MigMed2). In dieser Datenbank wurden mittels der individuellen Identifikationsnummern Daten aus dem schwedischen Bevölkerungsregister, dem Multigeneration Register, sowie dem nationalen Krebsregister zusammengeführt. Das Bevölkerungsregister erfasste Kinder, die seit 1932 in

Schweden geboren wurden, mit deren Eltern. Aus dem Krebsregister wurden die Krebserkrankungen der Jahre 1961 bis 2004 herangezogen. Zusätzlich erfolgte in der Datenbank eine Verknüpfung mit Daten des nationalen Zensus (u. a. zum sozioökonomischen Status) und der Todesfallstatistik.

Da für einige Personengruppen die Daten im Bevölkerungsregister nicht vollständig waren, beschränkte sich die hier berichtete Analyse auf solche Kinder, für die beide Elternteile erfasst waren. Der Beobachtungszeitraum begann für jeden Nachkommen bei der Geburt, bei der Immigration oder am 01.01.1961, je nachdem, was als Spätestes eintrat. Er endete mit der Diagnose der ersten Krebserkrankung, dem Tod, der Emigration oder dem Studienende (31.12.2004). Damit waren die betrachteten Nachkommen zwischen 0 und 72 Jahren alt; das Alter der Eltern war nicht begrenzt. Die Family Cancer Database umfasste 11,5 Millionen Individuen aus 3,5 Millionen Familien. Für diese Personen lagen 201 268 invasive Krebserkrankungen in der Kindergeneration bis zu 72 Jahren und 680 000 bei den Eltern vor.

In der Studie Hemminki 2008 wurde eine Analyse des Krebsrisikos für Nachkommen in Abhängigkeit vom Auftreten von Krebserkrankungen in der Familie durchgeführt. In die Analyse gingen Personen mit Krebserkrankungen ein, unabhängig davon, ob diese sporadisch auftraten oder ob in der Familie hereditäre Krebssyndrome vorlagen.

Zusätzlich wurden im vorliegenden Bericht Daten für die Personengruppe der unter 55-Jährigen aus einer weiteren Publikation von Hemminki und Kollegen [59] aus dem Jahr 2001 zur Bedeutung des Alters der Eltern zum Diagnosezeitpunkt herangezogen.

Fall-Kontroll-Studien

Insgesamt wurden 5 Fall-Kontroll-Studien in die Bewertung eingeschlossen. Nachfolgend werden die wesentlichen Aspekte zusammenfassend beschrieben.

Die Studien wurden in Australien (Kune 1989), Italien (Negri 1998), Kanada (Ghadirian 1998) und den USA (Newcomb 1999, Slattery 2003) durchgeführt. Eingeschlossen wurden jeweils sowohl Männer als auch Frauen; lediglich an der Studie Newcomb 1999 nahmen ausschließlich Frauen teil.

3 Studien schlossen als Fälle Personen mit Kolon- oder Rektumkarzinomen ein (Kune 1989, Negri 1998, Newcomb 1999), 1 Studie schloss ausschließlich Personen mit Kolonkarzinom ein (Ghadirian 1998) und 1 Studie umfasste 2 separate Studienpopulationen zu Kolon- beziehungsweise Rektumkarzinom (Slattery 2003).

Die Rekrutierung der eingeschlossenen Fälle erfolgte über Krankenhäuser (Ghadirian 1998, Negri 1998), Krebsregister oder Versicherungsdaten (Newcomb 1999, Slattery 2003). In einer Studie wurde lediglich angegeben, dass alle neu mit KRK diagnostizierten Patienten in Melbourne eingeschlossen wurden, ohne genauere Angaben zur Rekrutierung dieser Personen (Kune 1989). Die meisten Studien rekrutierten populationsbezogene Kontrollen,

beispielsweise durch eine zufällige Auswahl aus der Bevölkerung anhand von Telefon- oder Führerscheinverzeichnissen. Eine Studie rekrutierte die Kontrollen ebenfalls über Krankenhäuser (Negri 1998). Die Rekrutierungszeiträume erstreckten sich von 1980 (Beginn der Rekrutierung bei Kune 1989) bis 2001 (Ende der Rekrutierung der Studienpopulation 1 bei Slattery 2003).

In den Studien Kune 1989 und Slattery 2003 wurden Fälle mit familiärer adenomatöser Polyposis und Colitis ulcerosa explizit ausgeschlossen, in der Studie Kune 1989 darüber hinaus Fälle mit anderen familiären Krebssyndromen beziehungsweise bei Slattery 2003 darüber hinaus mit Morbus Crohn. Newcomb 1999 und Negri 1998 schlossen Kontrollen beziehungsweise Fälle und Kontrollen mit vorheriger Krebserkrankung aus; Ghadirian 1998 beschrieb über die Krebsdiagnose hinaus keine Ein- oder Ausschlusskriterien hinsichtlich der Anamnese.

Die Familienanamnese wurde jeweils für die Fälle und Kontrollen anhand eines Fragebogens in einem persönlichen Interview beziehungsweise in einem Telefoninterview (Newcomb 1999) erfasst.

Es wurde entweder explizit beschrieben, dass keine Verifizierung dieser Selbstauskünfte erfolgte (Kune 1989; Slattery 2003), oder es wurden keine Angaben zu einer Verifizierung gemacht, sodass davon auszugehen war, dass keine erfolgte. Die Krebsdiagnosen waren jeweils histologisch bestätigt beziehungsweise Einträge in Krebsregistern.

Die Anzahl der in die Studien eingeschlossenen Personen reichte von 1070 (Ghadirian 1998: 402 Fälle, 668 Kontrollen) bis 5047 (Slattery 2003: 2298 Fälle, 2749 Kontrollen).

Im Folgenden werden die einzelnen Studien jeweils kurz charakterisiert.

In der Studie **Ghadirian 1998** [60] wurden Personen mit Kolonkarzinom im Alter von 35 bis 79 Jahren zwischen 1989 und 1993 aus 5 verschiedenen Krankenhäusern in Montreal, Kanada, rekrutiert. Die Kontrollen wurden zufällig anhand des Telefonverzeichnisses identifiziert und dann bezüglich des Alters, Geschlechts und Wohnorts den Fällen entsprechend ausgewählt (Matching). Die Familienanamnese der Fälle und Kontrollen wurde in einem persönlichen Interview mittels Fragebogen erhoben.

In der Studie **Kune 1989** [61] wurden Personen mit neu diagnostiziertem Rektum- oder Kolonkarzinom zwischen April 1980 und April 1981 aus den 2,8 Millionen Einwohnern Melbournes, Australien, rekrutiert. Die Kontrollen aus dem Großraum Melbourne wurden per Zufall identifiziert und dann bezüglich des Alters und Geschlechts den Fällen entsprechend ausgewählt. Die Familienanamnese der Fälle und Kontrollen wurde in einem persönlichen Interview mittels Fragebogen erhoben.

Die multizentrische Fall-Kontroll-Studie **Negri 1998** [62,63] schloss Patienten mit Karzinomen des Kolons oder Rektums im Alter von 23 bis 74 Jahren ein. Diese wurden in

Krankenhäusern aus 6 verschiedenen Regionen Italiens von 1992 bis 1996 rekrutiert. Als Kontrollen wurden Patienten im Alter von 20 bis 74 Jahren in den gleichen Krankenhäusern identifiziert, die sich dort wegen akuter Erkrankungen vorstellten. Die Kontrollen wurden bezüglich der Wohnregion den Fällen entsprechend ausgewählt. Die Familienanamnese der Fälle und Kontrollen wurde im Rahmen eines persönlichen Interviews mittels Fragebogen erhoben.

In die Studie **Newcomb 1999** [64] wurden alle Frauen, die 1990 und 1991 mit einer neuen Diagnose eines Kolon- oder Rektumkarzinoms in das Krebsregister Wisconsins, USA, aufgenommen wurden und bei der Diagnose jünger als 75 Jahre alt waren, eingeschlossen. Die Kontrollen wurden per Zufall über 2 verschiedene Stichproben (Verzeichnis von Führerscheininhaberinnen beziehungsweise Verzeichnis von staatlich Krankenversicherten) identifiziert und unter Berücksichtigung ihres Alters ausgewählt. Die Familienanamnese der Fälle und Kontrollen wurde im Rahmen eines Telefoninterviews mittels Fragebogen erhoben.

Die Studie **Slattery 2003** [53] schloss Patienten mit Kolon- oder Rektumkarzinom im Alter von 30 bis 79 Jahren in den USA ein. Sie beruhte auf 2 Studienpopulationen, die von Mai 1997 bis Mai 2001 (Studienpopulation 1: Karzinom des Rektums bzw. des rektosigmoidalen Übergangs) bzw. von Oktober 1991 bis September 1994 (Studienpopulation 2: Kolonkarzinom) aus Utah und aus Nordkalifornien (Kaiser Permanente Medical Care Program, KPMC) rekrutiert wurden. In Kalifornien wurden Kontrollen zufällig aus den KPMC-Versicherten ausgewählt. In Utah wurden Kontrollpersonen über 65 Jahre zufällig aus Listen der Health Care Financing Administration ausgewählt und Personen jünger als 65 Jahre zufällig aus Registern von Führerscheininhabern oder durch das Anrufen zufälliger Telefonnummern ausgewählt. Die Kontrollen wurden hinsichtlich des Geschlechts und Alters an die Fälle angepasst. Die Familienanamnese der Fälle und Kontrollen wurde mittels Fragebogen während eines Interviews erhoben.

Tabelle 7: Allgemeine Studiencharakteristika (Teilziel A)

Studien-name	Land	Studienpopulation	Rekrutierung[a] bzw. Setting	Beobachtungszeit-raum	Patientenrelevante Endpunkte
Prospektive Kohortenstudien					
Fuchs 1994 (NHS)	USA	Frauen (Krankenschwestern) zu Studienbeginn im Alter zwischen 30 und 55 Jahren	Die Nurses' Health Study begann im Jahr 1976. Zu diesem Zeitpunkt füllten 121 700 US-amerikanische Krankenschwestern einen Fragebogen aus.	1982 (Eingang Fragebogen zu KRK) bis Mai 1990	Auftreten von: KRK
Fuchs 1994 (HPFS)	USA	Männer (Zahnärzte, Optometristen, Osteopathen, Apotheker, Podologen oder Veterinäre) zu Studienbeginn im Alter zwischen 40 und 75 Jahren	Die Health Professionals Follow-up Study begann im Jahr 1986. Zu diesem Zeitpunkt füllten 51 269 US-Amerikaner verschiedener Gesundheitsberufe einen Fragebogen aus.	1986 (Eingang Fragebogen zu KRK) bis Januar 1992	Auftreten von: KRK
Kohortenstudien basierend auf Registerdaten					
Hemminki 2008	Schweden	Kinder aus Schweden, die ab 1932 geboren wurden	Alle Schweden, die ab 1932 geboren wurden, sind mit ihren Eltern im schwedischen Multigenerationen-register eingetragen. Dieses Register wurde mit dem schwedischen Krebsregister verknüpft (MigMed2, 2006).	Beginn pro Kind (spätestes Datum): Januar 1961, Geburt, Immigrationsdatum Ende pro Kind (frühestes Datum): Diagnose des ersten Krebses, Tod, Emigration, Dezember 2004	Auftreten von: Kolonkarzinom Rektumkarzinom
Fall-Kontroll-Studien					
Ghadirian 1998	Kanada	Personen mit (Fälle) und ohne Kolonkarzinom (Kontrollen)	Fälle: Kolonkarzinompatienten aus 5 Kranken-häusern in Montreal zwischen 1989 und 1993 Kontrollen: zufällige Auswahl aus der Bevölkerung anhand des Telefonverzeichnisses	nicht anwendbar	Auftreten von: Kolonkarzinom

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Allgemeine Studiencharakteristika (Teilziel A) (Fortsetzung)

Studien-name	Land	Studienpopulation	Rekrutierung[a] bzw. Setting	Beobachtungszeit-raum	Patientenrelevante Endpunkte
Kune 1989	Australien	Personen mit (Fälle) und ohne Kolon- oder Rektumkarzinom (Kontrollen)	Fälle: alle Kolon- und Rektumkarzinompatienten in Melbourne zwischen April 1980 und April 1981 Kontrollen: zufällige Auswahl aus dem Großraum Melbourne	nicht anwendbar	Auftreten von: KRK
Negri 1998	Italien	Personen mit (Fälle) und ohne Kolon- oder Rektumkarzinom (Kontrollen)	Krankenhäuser in 6 verschiedenen Regionen, Rekrutierung zwischen 1992 und 1996 Fälle: Kolon- und Rektumkarzinompatienten Kontrollen: Auswahl aus Patienten, die sich wegen akuter Erkrankungen in denselben Krankenhäusern vorstellten[b]	nicht anwendbar	Auftreten von: Kolonkarzinom Rektumkarzinom KRK
Newcomb 1999	USA	Frauen mit (Fälle) und ohne Kolon- oder Rektumkarzinom (Kontrollen)	Fälle: Kolon- und Rektumkarzinompatientinnen, die 1990 und 1991 dem Wisconsin-weiten Krebsregister gemeldet wurden Kontrollen: zufällige Auswahl aus der Region über 2 Stichproben: Führerscheininhaberinnen in Wisconsin (< 65 J.) und weibliche staatlich Krankenversicherte (≥ 65 J.)	nicht anwendbar	Auftreten von: Kolonkarzinom Rektumkarzinom KRK
Slattery 2003	USA	Personen mit (Fälle) und ohne Rektumkarzinom (Kontrollen) (Studienpopulation 1) und Personen mit (Fälle) und ohne Kolonkarzinom (Kontrollen) (Studienpopulation 2)	Studienpopulation 1 wurde von Mai 1997 bis Mai 2001, Studienpopulation 2 von Oktober 1991 bis September 1994 rekrutiert Fälle: Auswahl aus Utah und Nordkalifornien (KPMCP) Kontrollen: Kalifornien: zufällige Auswahl aus KPMCP-Versicherten. Utah: zufällige Auswahl aus Führerscheininhabern bzw. durch Anrufen zufälliger Telefonnummern (< 65 J.) sowie aus dem Register der Health Care Financing Administration	nicht anwendbar	Auftreten von: Rektumkarzinom proximales, distales Kolonkarzinom

HPFS: Health Professionals Follow-up Study, KPMCP: Kaiser Permanente Medical Care Program, KRK: kolorektales Karzinom, NHS: Nurses' Health Study, USA: United States of America

a: für Matchingfaktoren, die bei der Rekrutierung angewendet wurden, siehe Tabelle 10
b: Die Kontrollen wurden danach ausgewählt, dass ihre Erkrankungen keinen Bezug zu bekannten oder wahrscheinlichen Risikofaktoren für KRK aufwiesen.

Tabelle 8: Ein- und Ausschlusskriterien der Studienteilnehmer (Teilziel A)

Studienname	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Prospektive Kohortenstudien		
Fuchs 1994 (NHS)	▪ Frauen: registrierte Krankenschwestern im Alter zwischen 30 und 55 Jahren, die den Fragebogen von 1976 ausgefüllt und zurückgeschickt hatten	▪ Unvollständigkeit beim Ausfüllen des Fragebogens von 1980 bezüglich Ernährung (10 oder mehr Fragen nicht beantwortet) ▪ unrealistische Angaben zur Nahrungsaufnahme ▪ vorherige Krebserkrankung anderer Art als weißer Hautkrebs ▪ Colitis ulcerosa ▪ FAP ▪ kolorektales Adenom ▪ Koloskopie oder Sigmoidoskopie
Fuchs 1994 (HPFS)	▪ Männer: Zahnärzte, Optometristen, Osteopathen, Apotheker, Podologen oder Veterinäre im Alter zwischen 40 und 75 Jahren, die den Fragebogen von 1986 ausgefüllt und zurückgeschickt hatten	▪ Unvollständigkeit beim Ausfüllen des Fragebogens von 1986 bezüglich Ernährung (70 oder mehr Fragen nicht beantwortet) ▪ unrealistische Angaben zur Nahrungsaufnahme ▪ vorherige Krebserkrankung anderer Art als weißer Hautkrebs ▪ Colitis ulcerosa ▪ FAP ▪ kolorektales Adenom ▪ Koloskopie oder Sigmoidoskopie ▪ Fragen zu endoskopischen Untersuchungen nicht beantwortet
Kohortenstudien basierend auf Registerdaten		
Hemminki 2008	▪ Schwede, erfasst im Multigenerationenregister ▪ 1932 oder später geboren ▪ beide Eltern „bekannt“	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Ein- und Ausschlusskriterien der Studienteilnehmer (Teilziel A) (Fortsetzung)

Studienname	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Fall-Kontroll-Studien		
Ghadirian 1998	Fälle: ▪ Kolonkarzinompatienten im Alter zwischen 35 und 79 Jahren ▪ histologisch bestätigte Diagnose Kontrollen: ▪ Matchingkriterien (Alter ± 5 Jahre und Wohnort, Geschlecht)	k. A.
Kune 1989	Fälle: ▪ histologisch bestätigte neue Fälle mit Kolon- oder Rektumkarzinom ▪ erste Diagnosestellung zwischen April 1980 und April 1981 ▪ Einwohner Melbournes Kontrollen: ▪ Einwohner Melbournes	Fälle: ▪ Colitis ulcerosa ▪ FAP ▪ andere familiäre Krebssyndrome Kontrollen: k. A.
Negri 1998	Fälle: ▪ histologisch bestätigte neue Fälle mit Kolon- oder Rektumkarzinom Kontrollen: ▪ Personen, die wegen akuter Erkrankungen[a] im Krankenhaus waren ▪ Wohnort in der gleichen Region wie Fälle	Fälle und Kontrollen: ▪ vorherige Krebserkrankung
Newcomb 1999	Fälle: ▪ alle Frauen aus Wisconsin mit einer Erstdiagnose von Kolon- oder Rektumkarzinom und jünger als 75 J. bei Diagnose ▪ Führerschein (wenn < 65 J.) ▪ registrierte Telefonnummer Kontrollen: ▪ registrierte Telefonnummer ▪ Stichprobe 1 (jünger < 65 J.): Führerschein ▪ Stichprobe 2 (65–74 J.): staatlich krankenversichert	Fälle: k. A. Kontrollen: ▪ vorheriges KRK

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Ein- und Ausschlusskriterien der Studienteilnehmer (Teilziel A) (Fortsetzung)

Studienname	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Slattery 2003	Fälle (Studienpopulation 1): ▪ Diagnose „erster, primärer Tumor des rektosigmoidalen Übergangs oder des Rektums“ in Utah und Kalifornien, diagnostiziert zwischen Mai 1997 und Mai 2001 ▪ Alter zwischen 30 und 79 Jahren ▪ englischsprachig ▪ mental zu einem Interview in der Lage Fälle (Studienpopulation 2): ▪ Diagnose „erstes, primäres Kolonkarzinom“ aus den gleichen Registern wie für Studienpopulation 1, diagnostiziert zwischen Oktober 1991 und September 1994 ▪ Alter zwischen 30 und 79 Jahren ▪ englischsprachig ▪ mental zu einem Interview in der Lage	Fälle (Studienpopulation 1 und 2): ▪ vorherige KRK-Erkrankung ▪ FAP ▪ Colitis ulcerosa ▪ Morbus Crohn
	Kontrollen (Studienpopulation 1 und 2): ▪ Alter zwischen 30 und 79 Jahren ▪ englischsprachig ▪ mental zu einem Interview in der Lage	Kontrollen (Studienpopulation 1 und 2): ▪ vorherige KRK-Erkrankung ▪ FAP ▪ Colitis ulcerosa ▪ Morbus Crohn

FAP: familiäre adenomatöse Polyposis, HPFS: Health Professionals Follow-up Study, J.: Jahre, k. A.: keine Angabe(n), KRK: kolorektales Karzinom, NHS: Nurses’ Health Study

a: Die Kontrollen wurden danach ausgewählt, dass ihre Erkrankungen keinen Bezug zu bekannten oder wahrscheinlichen Risikofaktoren für KRK aufwiesen.

Tabelle 9: Erhebung der Familienanamnese und der Krebserkrankung (Teilziel A)

Studienname	Familienanamnese		Krebserkrankung	
	Erhebungsart	Verifizierung der erhobenen Daten	Erhebungsart	Verifizierung der erhobenen Daten
Prospektive Kohortenstudien				
Fuchs 1994 (NHS)	Fragebogen per Post	keine Verifizierung	Fragebogen per Post. Kolon- oder Rektumkarzinom wurde getrennt ermittelt	Krankenakten, um die Diagnose zu bestätigen. In 92 % der Fälle stand ein pathologischer Bericht (Lokalisation, Histologie, Stadium des Tumors) zur Verfügung.[a] Krebs, der kein invasives Adenokarzinom darstellte, und Krebs in situ wurden ausgeschlossen.
Fuchs 1994 (HPFS)	Fragebogen per Post	keine Verifizierung	Fragebogen per Post. Kolon- oder Rektumkarzinom wurde getrennt ermittelt	Krankenakten, um die Diagnose zu bestätigen. In 89 % der Fälle stand ein pathologischer Bericht (Lokalisation, Histologie, Stadium des Tumors) zur Verfügung.[a] Krebs, der kein invasives Adenokarzinom darstellte, und Krebs in situ wurden ausgeschlossen.
Kohortenstudien basierend auf Registerdaten				
Hemminki 2008	Angaben aus dem schwedischen Krebsregister und dem Multigenerationenregister	Registereinträge	Kolonkarzinom, Rektumkarzinom (schwedisches Krebsregister)	Registereinträge

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Erhebung der Familienanamnese und der Krebserkrankung (Teilziel A) (Fortsetzung)

Studienname	Familienanamnese		Krebserkrankung	
	Erhebungsart	Verifizierung der erhobenen Daten	Erhebungsart	Verifizierung der erhobenen Daten
Fall-Kontroll-Studien				
Ghadirian 1998	Fragebogen mittels persönlichen Interviews mit Fällen und Kontrollen	k. A.	Auswahl von Patienten mit Kolonkarzinom aus Kranken-häusern	Diagnosen waren histologisch gesichert
Kune 1989	Fragebogen mittels persönlichen Interviews mit Fällen und Kontrollen	keine Verifizierung	Auswahl von Patienten mit Kolon- oder Rektumkarzinom aus Melbourne	Diagnosen waren histologisch gesichert
Negri 1998	Fragebogen mittels persönlichen Interviews mit Fällen und Kontrollen	k. A.	Auswahl von Patienten mit Kolon- oder Rektumkarzinom aus Krankenhäusern	Diagnosen waren histologisch gesichert
Newcomb 1999	Telefoninterview mit Fällen und Kontrollen	k. A.	Auswahl von Patientinnen mit Kolon- oder Rektumkarzinom aus Krebsregister Wisconsins	98 % der Patientinnen mit histologischer Bestätigung
Slattery 2003	Fragebogen mittels persönlichen Interviews mit Fällen und Kontrollen	keine Verifizierung[b]	Auswahl von Patienten mit Kolon- oder Rektumkarzinom aus Utah und Nordkalifornien (KPMCP)	Bestätigung der Diagnosen anhand der Surveillance Epidemiology and End Results Cancer Registries

HPFS: Health Professionals Follow-up Study, k. A.: keine Angabe(n), KPMCP: Kaiser Permanente Medical Care Program, NHS: Nurses' Health Study

a: Da die Genauigkeit des Fragebogens zur Erfassung des KRK-Status 92 % (NHS) bzw. 95 % (HPFS) betrug, wurden auch die Fälle in die Analyse eingeschlossen, für die es keinen pathologischen Bericht gab.
b: Die Autoren verweisen auf die Studie [66] zur Untersuchung der diagnostischen Güte des Fragebogens zur Erfassung der Familienanamnese in einer Teilpopulation dieser Studie.

Tabelle 10: Beschreibung der Studienpopulationen (Teilziel A)

Studienname	Population N	Alter in Jahren[a]	Geschlecht % w / m	Matchingfaktoren
Prospektive Kohortenstudien				
Fuchs 1994 (NHS)	FA+: 8727	51 (k. A.)	100 / 0	entfällt
	FA-: 78 304	49 (k. A.)	100 / 0	
Fuchs 1994 (HPFS)	FA+: 3007	54 (k. A.)	0 / 100	entfällt
	FA-: 29 078	51 (k. A.)	0 / 100	
Kohortenstudien basierend auf Registerdaten				
Hemminki 2008	k. A.	k. A.	k. A.	entfällt
Fall-Kontroll-Studien				
Ghadirian 1998	Fälle: 402	k. A.	50[b] / 50[b]	Alter, Geschlecht, Wohnort
	Kontrollen: 668	k. A.	64[b] / 36[b]	
Kune 1989	Fälle: 702	66 (11; k. A.)	k. A.	Alter, Geschlecht
	Kontrollen: 710	65 (11; k. A.)	k. A.	
Negri 1998	Kolonkarzinom-Fälle: 1225	62[c] (k. A.; 23–74)	44 / 56	gleiche Wohnregion, in gleichen Krankenhäusern behandelt
	Rektumkarzinom-Fälle: 728		40 / 60	
	Kontrollen: 4154	58[c] (k. A.; 20–74)	50 / 50	
Newcomb 1999	Fälle: 702 (487 Kolonkarzinom, 215 Rektumkarzinom)	k. A.	100 / 0	keine[d]
	Kontrollen: 2274	k. A.	100 / 0	
Slattery 2003	Rektumkarzinom-Fälle: 952	k. A.	41 / 59	Geschlecht und Alter
	Kontrollen: 1205	k. A.	44 / 56	
	Kolonkarzinom-Fälle: 1346	k. A.	44 / 56	
	Kontrollen: 1544	k. A.	45 / 55	

FA+: positive Familienanamnese, FA-: negative Familienanamnese. HPFS: Health Professionals Follow-up Study: k. A.: keine Angabe(n), m: männlich, N: Anzahl, NHS: Nurses' Health Study, w: weiblich

a: Angaben als Mittelwert mit Standardabweichung und Spannweite in Klammern, sofern nicht anders vermerkt
b: eigene Berechnung
c: Median
d: Die Kontrollpersonen wurden danach ausgewählt, dass sie eine ähnliche Altersverteilung aufwiesen wie die Brustkrebsfälle in einer parallel laufenden Studie; ansonsten wurde die Auswahl zufällig getroffen.

5.2.2 Einschätzung der Güte der Studien

Naturgemäß kann der Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer positiven Familienanamnese für Darmkrebs und dem Risiko, selbst an Darmkrebs zu erkranken, nur im Rahmen von Beobachtungsstudien untersucht werden. Für die im vorliegenden Bericht interessierende Gruppe der Personen unter 55 Jahren konnten 1 prospektive Kohortenstudie, 1 Kohortenstudie, die auf Registerdaten basierte, und 5 Fall-Kontroll-Studien eingeschlossen werden.

Um angesichts der für die vorliegende Fragestellung infrage kommenden Studiendesigns ein Mindestmaß an Störgrößenkontrolle zu sichern, wurde die erkennbare Berücksichtigung relevanter Störgrößen vorab im Berichtsplan als Einschlusskriterium definiert (vgl. Abschnitt 4.1.1.4). Die vorab festgelegten Faktoren Ernährung, körperliche Aktivität, Gewicht / BMI, Alkoholkonsum und Rauchen wurden lediglich in 3 Studien (teilweise) berücksichtigt. Um die Datenbasis nicht zu sehr einzuschränken, wurden Studien in die Bewertung eingeschlossen, bei denen in den relevanten Analysen mindestens 3 Störgrößen berücksichtigt wurden (ohne Spezifikation, welche dies sein müssen). Des Weiteren musste im Studiendesign beziehungsweise in den Auswertungen sichergestellt sein, dass einzelne Familienmitglieder nicht mehrmals in die Analyse eingehen (sowohl als Indexperson als auch als Verwandter) oder die Analyse entsprechend adjustiert wurde [58]. Zum anderen ist in Studien, in denen als Untersuchungseinheit einzelne Verwandte gewählt wurden, die übliche Annahme statistischer Verfahren, dass die Personen unabhängig voneinander sein müssen, durch die Verbundenheit von Familienmitgliedern verletzt [67]. Diese Abhängigkeitsstruktur muss in den Auswertungen beachtet werden, da sonst unter anderem die Präzision der Ergebnisse überschätzt wird [68]. Studien mit der Untersuchungseinheit individueller Verwandter wurden nicht in die Bewertung eingeschlossen, falls sie nicht erkennbar zumindest einen der hier genannten Punkte adressieren.

Die grundsätzliche Annahme, dass Kohortenstudien eine höhere Güte aufweisen als Fall-Kontroll-Studien, zeigte sich auch im Rahmen der Bewertung der eingeschlossenen Studien bestätigt. Im Folgenden werden deshalb die wesentlichen Aspekte jeweils für die Kohortenstudien und zusammenfassend für die Fall-Kontroll-Studien diskutiert. Die vollständigen studienspezifischen Ergebnisse der Bewertung der Studien sind in Tabelle 11 dargestellt.

Zur prospektiven Kohortenstudie Fuchs 1994 waren in der Publikation keine detaillierten Informationen zum Patientenfluss (insbesondere zur Frage, wie viele Personen aufgrund von fehlenden Angaben ausgeschlossen wurden) vorhanden. Letztlich konnten jedoch trotz der vorgenommenen Ausschlüsse über 87 000 Frauen und über 32 000 Männer in die Auswertung eingehen. Die Selbstauskünfte der Teilnehmer bezüglich der Familienanamnese wurden nicht verifiziert. Da die Erhebung der Familienanamnese zeitlich vor dem Auftreten der Darmkrebserkrankung erfolgte und somit eine systematische Überschätzung des

Zusammenhangs nicht zu erwarten war, war dieser Umstand in dieser prospektiven Studie weniger problematisch als in den Fall-Kontroll-Studien.

Die Studie Hemminki 2008, eine Kohortenstudie basierend auf Registerdaten, konnte zur Erfassung sowohl der Familienanamnese als auch der Krebserkrankungen auf Angaben aus dem schwedischen Krebsregister zurückgreifen. Allerdings konnten – im Unterschied zu Fuchs 1994 – auf Basis dieser Daten keine Adjustierungen für die im Berichtsplan genannten Lebensstilfaktoren (Ernährung, körperliche Aktivität, Gewicht / BMI, Alkoholkonsum, Rauchen) vorgenommen werden.

Die beiden Kohortenstudien wiesen keine Probleme auf, die die Aussagekraft der Ergebnisse – im Rahmen der für diese Fragestellung möglichen Designs – wesentlich einschränken würden. Hingegen bargen die Designmerkmale der eingeschlossenen Fall-Kontroll-Studien ein deutlich höheres Potenzial für systematische Verzerrungen.

Bei den Fall-Kontroll-Studien zeigte sich in einer Studie (Ghadirian 1998) eine differenzielle Teilnahmerate zwischen den Fällen und Kontrollen, das heißt, dass deutlich mehr der infrage kommenden Fälle als der infrage kommenden Kontrollen an der Studie teilnahmen. Damit könnten sich bereits durch den Auswahlprozess systematische Unterschiede zwischen den Fällen und Kontrollen ergeben haben, deren Richtung aber nicht abzuschätzen ist.

Die Definition einer positiven Familienanamnese war – bis auf eine Studie (Ghadirian 1998) – eindeutig. Allerdings erfolgte in keiner der Studien eine Verifikation der Auskünfte der Teilnehmer. Darüber hinaus ging aus keiner der Publikationen klar hervor, dass die Interviewer gegenüber dem Erkrankungsstatus der Teilnehmer verblindet waren, sodass ein Interviewer-Bias hier nicht ausgeschlossen werden kann.

Die Definition der Krebserkrankung als Endpunkt war jeweils adäquat und in allen Studien waren die Diagnosen histologisch beziehungsweise durch Krebsregistereinträge gesichert.

Über die Minimalforderung bezüglich der Störgrößenberücksichtigung (siehe oben) hinaus wurden in nur 2 Studien Lebensstilfaktoren, wie sie im Berichtsplan aufgeführt sind, in den relevanten Analysen berücksichtigt (Newcomb 1999; Slattery 2003).

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ließen sich den Publikationen nicht entnehmen.

Allen Fall-Kontroll-Studien inhärent ist die Möglichkeit des sogenannten Recall Bias, also eine systematische Verzerrung, die sich durch eine unterschiedliche Bereitschaft oder Fähigkeit zur Erinnerung (hier: in Hinblick auf das Vorliegen von Krebserkrankungen bei Verwandten) bei Fällen und Kontrollen ergibt [69]. Dieses Problem kann in Fall-Kontroll-Studien wie den vorliegenden nicht vollständig gelöst werden, ohne dass eine objektive Verifikation der Familienanamnese stattfindet.

Bezüglich der Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den eingeschlossenen Studien auf die gesetzlich Versicherten in Deutschland ist anzumerken, dass in einem großen Teil der Studien eine deutliche Selektion stattfand: Von den Personen, die den Einschlusskriterien entsprachen, nahmen teilweise beträchtliche Anteile nicht an der Studie teil oder gingen aus anderen Gründen nicht in die Analysen ein. Diese „Schrumpfung“ warf die Frage auf, wie selektiv die ausgewerteten Studienteilnehmer letztlich waren. Darüber hinaus waren in mehreren Studien die eingeschlossenen Personen nicht im engeren Sinne repräsentativ für die deutsche Normalbevölkerung (z. B. Angehörige von Gesundheitsberufen bei Fuchs 1994; Krankenhauskontrollen mit chirurgisch-orthopädischen Notfällen bei Negri 1998; ein großer Anteil von Mormonen und damit verbundene Besonderheiten in der Kultur und Familienstruktur bei Slattery 2003). Allerdings gab es keine konkreten Anzeichen dafür, dass diese jeweilige Auswahl einen relevanten Einfluss auf den Zusammenhang zwischen Familienanamnese und KRK-Risiko hatte. Eher relevant war, dass nur in 3 der eingeschlossenen Studien (Fuchs 1994, Kune 1989, Slattery 2003) Personen mit hereditären Krebssyndromen (in diesen Studien jeweils FAP, bei Kune darüber hinaus nicht spezifizierte „familiäre Krebssyndrome“) explizit ausgeschlossen wurden. Die Tatsache, dass Personen mit hereditären Erkrankungsformen nicht in allen Studien ausgeschlossen werden konnten (bspw. wurden HNPCC-Patienten in keiner Studie explizit ausgeschlossen), könnte möglicherweise dazu führen, dass der Zusammenhang, der zwischen einer positiven Familienanamnese und dem Erkrankungsrisiko bei Personen in der Normalbevölkerung besteht, die jedoch keine hereditäre Krebserkrankung aufweisen, in diesen Studien leicht überschätzt wird.

Tabelle 11: Studienbewertung (Teilziel A)

Studienname	Adäquate Auswahl der Studienpopulation[a]	Angemessenheit der Nachbeobachtung	Adäquate Erfassung der prognostischen Faktoren (Familienanamnese)			Adäquate Erfassung der Endpunkte (Krebserkrankung)			Adäquate Störgrößenberücksichtigung	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Frei von sonstigen Punkten, die die Güte betreffen
			Klare Definition	Verifikation	Verblindung der Erheber[b]	Klare Definition	Verifikation	Verblindung der Erheber[c]			
Prospektive Kohortenstudien											
Fuchs 1994 (NHS, HPFS)	ja	(unklar)[d]	ja	nein	n. a.[e]	ja	(ja)[f]	n. a.[e]	ja	ja	ja
Kohortenstudien basierend auf Registerdaten											
Hemminki 2008	ja	(unklar)[d]	ja	ja	n. a.[g]	ja	ja	n. a.[g]	nein[h]	ja	ja
Fall-Kontroll-Studien											
Ghadirian 1998	nein[i]	n. a.	nein[j]	nein[k]	nein[l]	ja	ja	n. a.	nein[h]	ja	nein[m]
Kune 1989	unklar[n]		ja	nein	nein	ja	ja		nein[h]	ja	nein[o]
Negri 1998	ja		ja	nein[k]	nein	ja	ja		nein[h]	ja	nein[m]
Newcomb 1999	ja		ja	nein[k]	unklar[p]	ja	(ja)[q]		ja	ja	nein[m]
Slattery 2003	ja		ja	nein[r]	nein[l]	ja	ja		ja	ja	nein[m]
HPFS: Health Professionals Follow-up Study, n. a.: nicht anwendbar, NHS: Nurses' Health Study											

a: keine Anzeichen für differenzielle Teilnahmeraten zwischen Fällen und Kontrollen
b: gegenüber dem Erkrankungsstatus der Teilnehmer
c: gegenüber dem Familienanamnesestatus der Teilnehmer
d: keine detaillierten Informationen zum Patientenfluss vorhanden
e: Selbstauskunft der Teilnehmer
f: Für 92 % (NHS) bzw. 89 % (HPFS) der von den Teilnehmern berichteten kolorektalen Karzinome konnten die Angaben anhand von Krankenakten überprüft werden. Aufgrund der dabei festgestellten Genauigkeit der Selbstauskünfte (92 % bzw. 95 %) wurden im Folgenden alle selbst berichteten invasiven kolorektalen Karzinome (keine In-situ-Karzinome) in die Analysen eingeschlossen.
g: Die Daten lagen im Register bereits vor und wurden nicht eigens erhoben.

h: Keiner der im Berichtsplan genannten Lebensstilfaktoren (Ernährung, körperliche Aktivität, Gewicht / BMI, Alkoholkonsum, Rauchen; vgl. Abschnitt 4.1.1.4) wurde direkt berücksichtigt.
i: Unterschied im Anteil der tatsächlich Interviewten an den zunächst Geeigneten zwischen Fällen und Kontrollen (60 % vs. 50 %)
j: Die Publikation enthält widersprüchliche Angaben dazu, ob die Familienanamnese bezüglich Kolonkarzinom oder KRK erhoben wurde.
k: Da es keine Angaben zur Verifizierung gab, wurde davon ausgegangen, dass keine erfolgte.
l: Da es keine Angaben zur Verblindung gab, wurde davon ausgegangen, dass keine erfolgte.
m: Durch das Fall-Kontroll-Design besteht das Risiko des Selection Bias. Die retrospektive Erhebung der Exposition bei den Fällen und Kontrollen birgt das Risiko des Recall Bias.
n: keine detaillierten Informationen zur Auswahl der Population vorhanden
o: Durch das Fall-Kontroll-Design besteht das Risiko des Selection Bias. In der Publikation wird das Problem des Recall Bias ausführlich adressiert und unter Bezugnahme auf zusätzliche Auswertungen äußern die Autoren den Verdacht, dass die gefundene Risikoerhöhung teilweise auch durch den Recall Bias erklärt werden könnte.
p: keine detaillierten Informationen zur Verblindung der Erheber vorhanden
q: Für 98 % der Fälle lag eine histologische Bestätigung vor.
r: Die Autoren verweisen auf die Studie [66] zur Untersuchung der diagnostischen Güte des Fragebogens zur Erfassung der Familienanamnese in einer Teilpopulation dieser Studie.

5.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für Teilziel A

5.3.1 Auftreten des kolorektalen Karzinoms

Die Ergebnisse zur Bestimmung des Erkrankungsrisikos bei positiver Familienanamnese bezüglich Darmkrebs sind in Tabelle 12 dargestellt. Die Tabelle stellt – sortiert nach Studientypen – für jede Studie die Ergebnisse sowohl für alle berichteten Altersgruppen bis 55 Jahre als auch für die Gesamtpopulation dar.

Relevant für die Beantwortung der Fragestellung des Berichts sind die Ergebnisse für Personen unter 55 Jahren. Lediglich ergänzend und um einen umfassenderen Eindruck von den eingeschlossenen Studien zu ermöglichen wurden darüber hinaus die Ergebnisse zur jeweiligen Gesamtpopulation der eingeschlossenen Studien – das heißt aller ausgewerteten Personen, unabhängig von deren Alter – dargestellt.

In einigen der Studien, in denen in der Ergebnisdarstellung (vgl. Tabelle 12) die jüngste Altersgruppe nach unten offen definiert ist, waren die untersten Altersgruppen faktisch durch die Einschlusskriterien der Gesamtstudie nach unten hin begrenzt (Ghadirian 1998: ab 35 Jahren, Negri 1998: ab 23 [Fälle] bzw. 20 [Kontrollen] Jahren, Slattery 2003: ab 30 Jahren). In 2 Studien wurden hierzu keine Angaben gemacht (Kune 1989, Newcomb 1999). Die Studie Hemminki 2008 schloss als Nachkommen explizit Personen ab 0 Jahren ein.

Wie aus Tabelle 12 hervorgeht, war die am häufigsten verwendete Definition einer positiven Familienanamnese das Vorliegen von KRK bei einem oder mehreren Verwandten ersten Grades. Sofern in den Publikationen Ergebnisse für mehrere verschiedene Definitionen der Familienanamnese für Personen unter 55 Jahren berichtet wurden, sind diese jeweils dargestellt. Als Zielkriterium wurde in den Publikationen entweder das Auftreten von KRK insgesamt berichtet oder es wurden getrennte Analysen für Rektumkarzinome und Kolonkarzinome (teilweise unterteilt in distales und proximales Kolonkarzinom) berichtet.

Als statistische Analysen wurden in den Fall-Kontroll-Studien logistische Regressionen durchgeführt. In der prospektiven Kohortenstudie kam eine Cox-Regression und in der auf Registerdaten beruhenden Kohortenstudie die Berechnung von standardisierten Inzidenz-Ratios (SIRs) zum Einsatz. In allen eingeschlossenen Studien wurde in diesen Analysen für mindestens 3 Störgrößen adjustiert.

Tabelle 12: Ergebnisse zur Bestimmung des Erkrankungsrisikos bei positiver Familienanamnese (Teilziel A)

Studien-name	Altersgruppe (Jahre)	Ausgewertete Personen: N	Definition prognostisches Merkmal[a]	Definition Zielkriterium	K+ / FA+ K+ / FA-	K- / FA+ K- / FA-	Zusammenhangsmaß [95 %-KI]	Analyse; adjustiert nach:
Prospektive Kohortenstudien								
Fuchs 1994 (NHS) [Frauen]	Gesamt-population	FA+: 8727 FA-: 78 304	≥ 1 Verw. 1. Grades[b] mit KRK	KRK	52 263	8675[c] 78 041[c]	HR[d]= 1,76 [1,31; 2,38]	Cox-Regression; Alter (5-Jahres-Zeiträume), Screening-Endoskopie, Rauchverhalten, Alkoholkonsum, Aspirineinnahme, BMI, körperliche Aktivität, Gesamtenergie-aufnahme, verschiedene Nährstoffe
	Population 30–44 J.	k. A.	≥ 1 Verw. 1. Grades[b] mit KRK	KRK	4 k. A.	k. A. k. A.	HR = 4,66 [1,24; 17,40]	
	Population 45–49 J.				7 k. A.	k. A. k. A.	HR = 4,15 [1,83; 9,44]	
	Population 50–54 J.				11 k. A.	k. A. k. A.	HR = 2,22 [1,12; 4,41]	
Fuchs 1994 (HPFS) [Männer]	Gesamt-population	FA+: 3007 FA-: 29 078	≥ 1 Verw. 1. Grades[b] mit KRK	KRK	21 127	2986[c] 28 951[c]	HR = 1,60 [1,01; 2,55]	
	Population 40–49 J.	k. A.	≥ 1 Verw. 1. Grades[b] mit KRK	KRK	2 k. A.	k. A. k. A.	HR = 2,02 [0,36; 11,4]	
Fuchs 1994 (NHS+ HPFS) [Frauen / Männer]	Gesamt-population	FA+: 11 734[c] FA-: 107 382[c]	≥ 1 Verw. 1. Grades[b] mit KRK	KRK	73 390	11 661[c] 106 992[c]	HR = 1,72 [1,33; 2,20]	
	Population 30–44 J.	k. A.	≥ 1 Verw. 1. Grades[b] mit KRK	KRK	5 k. A.	k. A. k. A.	HR = 4,63 [1,43; 15,0]	
	Population 45–49 J.				8 k. A.	k. A. k. A.	HR = 3,47 [1,62; 7,44]	
	Population 50–54 J.				15 k. A.	k. A. k. A.	HR = 2,53 [1,41; 4,54]	

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse zur Bestimmung des Erkrankungsrisikos bei positiver Familienanamnese (Teilziel A) (Fortsetzung)

Studien-name	Altersgruppe (Jahre)	Ausgewertete Personen: N	Definition prognostisches Merkmal[a]	Definition Zielkrite-rium	K+ / FA+ K+ / FA-	K- / FA+ K- / FA-	Zusammenhangsmaß [95 %-KI]	Analyse; adjustiert nach:
Kohortenstudien basierend auf Registerdaten								
Hemminki 2008	Gesamt-population	k. A.	nur Eltern mit Kolon-Ca	Kolon-Ca	698 k. A.	k. A. k. A.	SIR = 2,06 [1,91; 2,23]	5-Jahres-Altersgruppen, Geschlecht, Zeitraum (5-Jahres-Abstände), sozio-ökonomischer Status (6 Gruppen) und Region (3 Gruppen)
	Population < 46 J.	k. A.	nur Eltern mit Kolon-Ca	Kolon-Ca	149 k. A.	k. A. k. A.	SIR = 2,87 [2,43; 3,39]	
	Population 46–55 J.				215 k. A.	k. A. k. A.	SIR = 2,24 [1,95; 2,58]	
	Gesamt-population	k. A.	nur Geschwister mit Kolon-Ca	Kolon-Ca	149 k. A.	k. A. k. A.	SIR = 2,55 [2,03; 3,21]	
	Population < 46 J.	k. A.	nur Geschwister mit Kolon-Ca	Kolon-Ca	25 k. A.	k. A. k. A.	SIR = 2,94 [2,22; 3,88]	
	Population 46–55 J.				37 k. A.	k. A. k. A.	SIR = 2,85 [2,27; 3,59]	
	Gesamt-population	k. A.	nur Eltern mit Rektum-Ca	Rektum-Ca	172 k. A.	k. A. k. A.	SIR = 1,60 [1,38; 1,86]	
	Population < 46 J.	k. A.	nur Eltern mit Rektum-Ca	Rektum-Ca	28 k. A.	k. A. k. A.	SIR = 2,39 [1,64; 3,49]	
	Population 46–55 J.				55 k. A.	k. A. k. A.	SIR = 1,70 [1,30; 2,23]	
	Gesamt-population	k. A.	nur Geschwister mit Rektum-Ca	Rektum-Ca	54 k. A.	k. A. k. A.	SIR = 2,59 [1,77; 3,78]	
	Population < 46 J.	k. A.	nur Geschwister mit Rektum-Ca	Rektum-Ca	4 k. A.	k. A. k. A.	SIR = 5,98 [2,98; 12,0]	
	Population 46–55 J.				14 k. A.	k. A. k. A.	SIR = 2,00 [1,38; 2,90]	

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse zur Bestimmung des Erkrankungsrisikos bei positiver Familienanamnese (Teilziel A) (Fortsetzung)

Studien-name	Altersgruppe (Jahre)	Ausgewertete Personen: N	Definition prognostisches Merkmal[a]	Definition Zielkriterium	K+ / FA+ K+ / FA-	K- / FA+ K- / FA-	Zusammenhangsmaß [95 %-KI]	Analyse; adjustiert nach:
Fall-Kontroll-Studien								
Ghadirian 1998	Gesamt-population	Fälle: 394 Kontrollen: 663	1 Verw. 1. Grades[e] mit KRK[f]	Kolon-Ca	43 351	48 615	OR = 1,52 [0,96; 2,41]	logistische Regression; Alter, Geschlecht, Familienstand
		Fälle: 359 Kontrollen: 620	≥ 2 Verw. 1. Grades[e] mit KRK[f]		8 351	5 615	OR = 2,78 [0,87; 8,87]	
	Population ≤ 49 J.	Fälle: 118 Kontrollen: 313	1 Verw. 1. Grades[e] mit KRK[f]	Kolon-Ca	13 103	21 291	OR = 1,73 [0,77; 3,86]	
			≥ 2 Verw. 1. Grades[e] mit KRK[f]		2 103	1 291	OR = 8,25 [0,72; 94,7]	
Kune 1989	Gesamt-population	Fälle: 702 Kontrollen: 710	≥ 1 Verw. 1. Grades mit KRK[g]	KRK	123 579[c]	69 641[c]	OR = 2,13 [1,53; 2,96]	logistische Regression; Alter, Geschlecht, Anzahl naher Verwandter
	Population ≤ 49 J.	Fälle: 55[c] Kontrollen: 59[c]	≥ 1 Verw. 1. Grades mit KRK[g]	KRK	11[c] 44[c]	2[c] 57[c]	OR = 8,54 [1,9; 39]	
Negri 1998	Gesamt-population	Fälle: 1228[h] Kontrollen: 4154	≥ 1 Verw. 1. Grades mit KRK	Kolon-Ca	134 1091	146 4008	OR = 3,2 [2,5; 4,1]	logistische Regression; Geschlecht, Alter, Studienzentrum, Ausbildungsjahre, Anzahl Geschwister
		Fälle: 728 Kontrollen: 4154		Rektum-Ca	53 675	146 4008	OR = 2,2 [1,6; 3,1]	
		Fälle: 1953[c] Kontrollen: 4154		KRK	187[c] 1766[c]	146[c] 4008	OR = 2,8 [2,3; 3,6]	
	Population ≤ 44 J.	Fälle: 97[c,i] Kontrollen: 636[c,i]	≥ 1 Verw. 1. Grades mit KRK	Kolon-Ca	9[i] 88[i]	11[i] 625[i]	OR = 5,2 [2,1; 13,0]	
		Fälle: k. A. Kontrollen: k. A.		Rektum-Ca	k. A. k. A.	k. A. k. A.	OR = 6,3 [1,8; 22,0]	
		Fälle: k. A. Kontrollen: k. A.		KRK	k. A. k. A.	k. A. k. A.	OR = 5,3 [2,3; 12,0]	

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse zur Bestimmung des Erkrankungsrisikos bei positiver Familienanamnese (Teilziel A) (Fortsetzung)

Studien-name	Altersgruppe (Jahre)	Ausgewertete Personen: N	Definition prognostisches Merkmal[a]	Definition Zielkriterium	K+ / FA+ K+ / FA-	K- / FA+ K- / FA-	Zusammenhangsmaß [95 %-KI]	Analyse; adjustiert nach:
Fall-Kontroll-Studien (Forts.)								
Newcomb 1999	Gesamtpopulation	Fälle: 702 Kontrollen: 2274	≥ 1 Verw. 1. Grades[b] mit KRK	KRK	127 575	225 2049	OR = 2,07 [1,60; 2,68]	logistische Regression; Alkoholkonsum, Alter, Ausbildung, BMI, Hormon-ersatztherapie, Rauchverhalten
	Population ≤ 54 J.	Fälle: k. A. Kontrollen: k. A.	≥ 1 Verw. 1. Grades[b] mit KRK	KRK	19 k. A.	74 k. A.	OR = 2,49 [1,39; 4,47]	
				Kolon-Ca	14 k. A.	74 k. A.	OR = 2,59 [1,33; 5,03]	
				Rektum-Ca	5 k. A.	74 k. A.	OR = 2,22 [0,79; 6,21]	
Slattery 2003	Gesamt-population 1 (Rektum-Ca)	Fälle: 952 Kontrollen: 1205	≥ 1 Verw. 1. Grades mit KRK	Rektum-Ca	103 849	99 1106	OR = 1,37 [1,02; 1,85]	logistische Regression; Alter, Geschlecht, BMI, regelmäßige intensive körper-liche Aktivität, Rauchverhalten, Kalzium und Energiezufuhr über die Nahrung
	Population 1 ≤ 49 J.	Fälle: 171[c] Kontrollen: 213[c]	≥ 1 Verw. 1. Grades mit KRK	Rektum-Ca	19 152	11 202	OR = 2,09 [0,94; 4,65]	
	Gesamt-population 2 (Kolon-Ca)	Fälle: 669[c] Kontrollen: 1544[c]	≥ 1 Verw. 1. Grades mit KRK	distales Kolon-Ca	89 580	134 1410	OR = 1,56 [1,16; 2,10]	
		Fälle: 639[c] Kontrollen: 1544[c]		proximales Kolon-Ca	101 538	134 1410	OR = 3,00 [1,47; 6,11]	
	Population 2 ≤ 49 J.	Fälle: 73[c] Kontrollen: 184[c]	≥ 1 Verw. 1. Grades mit KRK	distales Kolon-Ca	8 65	7 177	OR = 3,00 [0,98; 9,20]	
		Fälle: 58[c] Kontrollen: 184[c]		proximales Kolon-Ca	12 46	7 177	OR = 7,88 [2,62; 23,7]	

BMI: Body-Mass-Index, Ca: Karzinom, FA+: positive Familienanamnese, FA-: negative Familienanamnese, HPFS: Health Professionals Follow-up Study, HR: Hazard Ratio, J.: Jahr(e), k. A.: keine Angabe(n), K+: Krebserkrankung liegt vor, K-; Krebserkrankung liegt nicht vor, KRK: kolorektales Karzinom, N: Anzahl, NHS: Nurses' Health Study, OR: Odds Ratio, RR: relatives Risiko, SIR: standardisiertes Inzidenz-Ratio, Verw.: Verwandte

a: Wenn nicht anders gekennzeichnet, beinhaltet „Verwandte 1. Grades" als prognostisches Merkmal entsprechende Informationen zu den Eltern, Geschwistern und Kindern.
b: „Verwandte 1. Grades" schließt in dieser Studie nicht die Kinder ein.

c: eigene Berechnung
d: Die Ergebnisse der Cox-Regression wurden von den Autoren mit „multivariate RR“ bezeichnet.
e: Es sind keine weiteren Angaben dazu vorhanden, zu welchen Verwandten genau entsprechende Informationen erhoben wurden.
f: In der Publikation gibt es widersprüchliche Angaben dazu, ob sich die Familienanamnese auf KRK oder Kolonkarzinom bezog. Aufgrund der Einträge in Tabelle 2 der Publikation wurde angenommen, dass die Verwandten an KRK erkrankt waren.
g: In der Studie wurde die Familienanamnese in Bezug auf alle Verwandte ersten Grades, einschließlich der Kinder, erfragt. Da aber zu wenige Personen eine positive Familienanamnese in Bezug auf ihre Kinder hatten (Fälle: 2 Personen; Kontrollen: 3 Personen), als dass eine statistische Auswertung sinnvoll gewesen wäre, wurden diese erkrankten Kinder aus allen Analysen ausgeschlossen.
h: In den Spaltenüberschriften der Tabellen 2 und 4 der Publikation wird eine Gesamtzahl von 1232 Patienten mit Kolonkarzinom sowie 721 Patienten mit Rektumkarzinom berichtet. Hierbei handelt es sich vermutlich um Tippfehler, da sämtliche übrigen Angaben auf 1225 bzw. 728 Patienten schließen lassen.
i: Angaben aus La Vecchia et al. 1999

Die Studien lieferten Ergebnisse für den Risikozusammenhang in der Gruppe der Personen unter 55 Jahren, die sich in folgenden Merkmalen unterschieden (vgl. Tabelle 12):

- Anzahl und Verwandtschaftsverhältnis der im Rahmen der Familienanamnese berücksichtigten erkrankten Verwandten: 1 Verwandter ersten Grades; ≥ 1 Verwandter ersten Grades (mit und ohne Berücksichtigung der Kinder); ≥ 2 Verwandterersten Grades mit KRK; nur Eltern; nur Geschwister;
- bei den berücksichtigten Verwandten vorliegende Erkrankung: KRK; Kolonkarzinome; Rektumkarzinome;
- Endpunkt, für den die Risikoerhöhung ermittelt wurde: KRK; Kolonkarzinome (distal oder proximal); Rektumkarzinome;
- betrachtete Altersgruppen: 30 bis 44; 40 bis 49; ≤ 44; 45 bis 49; < 46; 46 bis 55; ≤ 49; 50 bis 54; ≤ 54;
- verwendete Zusammenhangsmaße: Hazard Ratios; Odds Ratios; standardisierte Inzidenz-Ratios.

Um angesichts dieser Vielzahl von Merkmalsausprägungen dennoch zusammenfassende Aussagen über die eingeschlossenen Studien hinweg machen zu können, wurden die Ergebnisse aus allen Studien in einer gemeinsamen Meta-Analyse zusammengefasst. Die einzuschließenden Ergebnisse wurden danach ausgewählt, dass sie disjunkte Gruppen abbilden, sodass Personen nicht mehrfach in die Auswertung eingingen. Die Auswahl erfolgte nach folgenden Regeln:

- Wenn verfügbar, wurden die Ergebnisse, die sich auf „mindestens 1 erkrankter Verwandter ersten Grades“ beziehen, herangezogen, anderenfalls die Ergebnisse für „1 erkrankter Verwandter ersten Grades“.
- Lagen keine Ergebnisse für KRK, sondern nur einzeln für Kolonkarzinome oder Rektumkarzinome vor, wurden diese jeweils einbezogen.
- Bei Slattery 2003 wurden distale und proximale Kolonkarzinome unterschieden und jeweils mit derselben Kontrollgruppe verglichen. Zur Vermeidung des doppelten Einbezugs der Kontrollgruppe in die Meta-Analysen wurden 2 getrennte Meta-Analysen gerechnet. Die in diesem Abschnitt dargestellten Meta-Analysen umfassen für die Studie Slattery 2003 nur die proximalen Kolonkarzinome. Die metaanalytischen Ergebnisse unter Einbezug der distalen anstelle der proximalen Kolonkarzinome weichen nur unbedeutend davon ab und sind im Anhang dargestellt (siehe Anhang E).

In die so ermittelten Schätzer für das Erkrankungsrisiko bei Vorliegen einer positiven Familienanamnese für Darmkrebs flossen also Analysen mit verschiedenen Definitionen der positiven Familienanamnese für Darmkrebs, mit verschiedenen Definitionen des Endpunkts Darmkrebs sowie mit unterschiedlichen Altersgruppen ein. Die in den Studien verwendeten Zusammenhangsmaße können aufgrund des geringen Basisrisikos alle als Schätzung für die

das relative Risiko (RR) angesehen werden. Daher wird im Folgenden die Risikoerhöhung global als RR bezeichnet, um die Ergebnisinterpretation zu erleichtern.

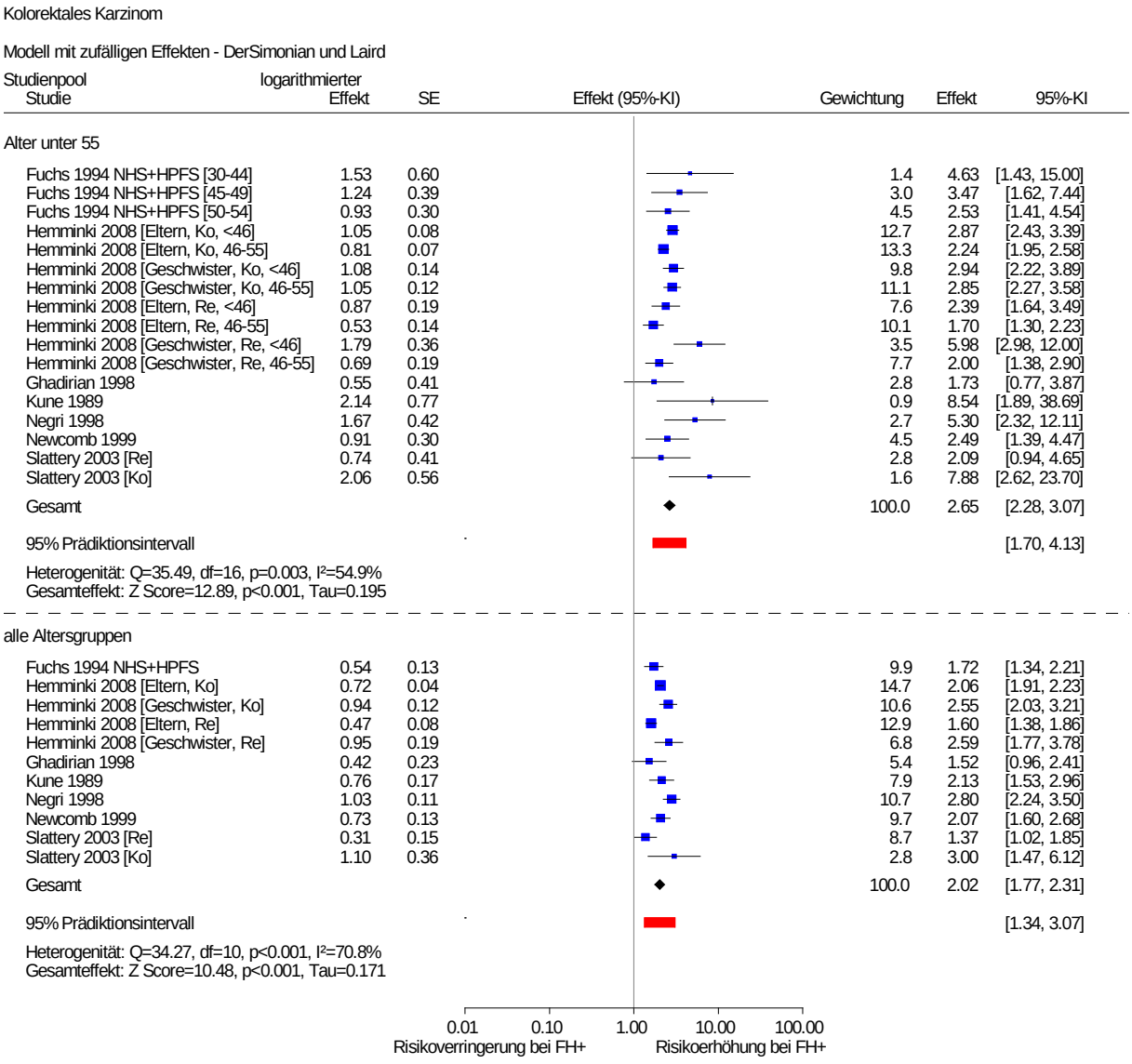
Relatives Risiko für das Auftreten von Darmkrebs bei Personen mit positiver Familienanamnese

Gesamtschau der Studien

Auf diese Weise ergab sich in der Gesamtschau aller Studien eine mittlere Erhöhung des Risikos, an Darmkrebs zu erkranken, bei Vorliegen einer positiven Familienanamnese für Darmkrebs bei Personen unter 55 Jahren im Vergleich zu Personen ohne positive Familienanamnese in diesem Alter von RR = 2,7 (95 %-KI: [2,3; 3,1]) (vgl. Abbildung 8). Es zeigte sich eine mittlere Heterogenität zwischen den Ergebnissen (I^2 = 55 %; p = 0,003). Da die Ergebnisse trotz Unterschieden in der Stärke des Zusammenhangs qualitativ gleichgerichtet sind, wurden die Ergebnisse statistisch zusammengefasst. Um die Heterogenität zu quantifizieren, wurde zusätzlich das 95 %-Prädiktionsintervall (siehe Prediction Interval [70]) berechnet. Dieses Prädiktionsintervall stellt den Bereich dar, der mit 95%iger Wahrscheinlichkeit das RR einer neuen Studie überdeckt. Trotz Heterogenität kann demnach ausgesagt werden, dass die Risikoerhöhung für KRK bei positiver Familienanamnese mit großer Sicherheit im Bereich [1,7; 4,1] liegt (siehe horizontalen Balken in Abbildung 8).

Ergänzend wurde darüber hinaus die Risikoerhöhung in der Gesamtpopulation der eingeschlossenen Studien (d. h. über alle betrachteten Altersklassen hinweg) bei Vorliegen einer positiven Familienanamnese meta-analytisch zusammengefasst. Dies ergab eine mittlere Risikoerhöhung von RR = 2,0 (95 %-KI: [1,8; 2,3]) bei deutlicher Heterogenität zwischen den Ergebnissen (I^2 = 71 %; p < 0,001). Das Prädiktionsintervall liegt im Bereich [1,3; 3,1].

Damit war in den eingeschlossenen Studien die relative Erhöhung des Risikos, an Darmkrebs zu erkranken, bei Personen mit einer positiven Familienanamnese unter 55 Jahren numerisch größer als bei Personen mit einer positiven Familienanamnese über alle Altersgruppen hinweg. Das Ergebnis spricht dafür, dass mit zunehmendem Alter der Anteil der sporadischen Darmkrebsfälle steigt, bei denen eine familiäre Anfälligkeit offenbar nur eine untergeordnete Rolle spielt.



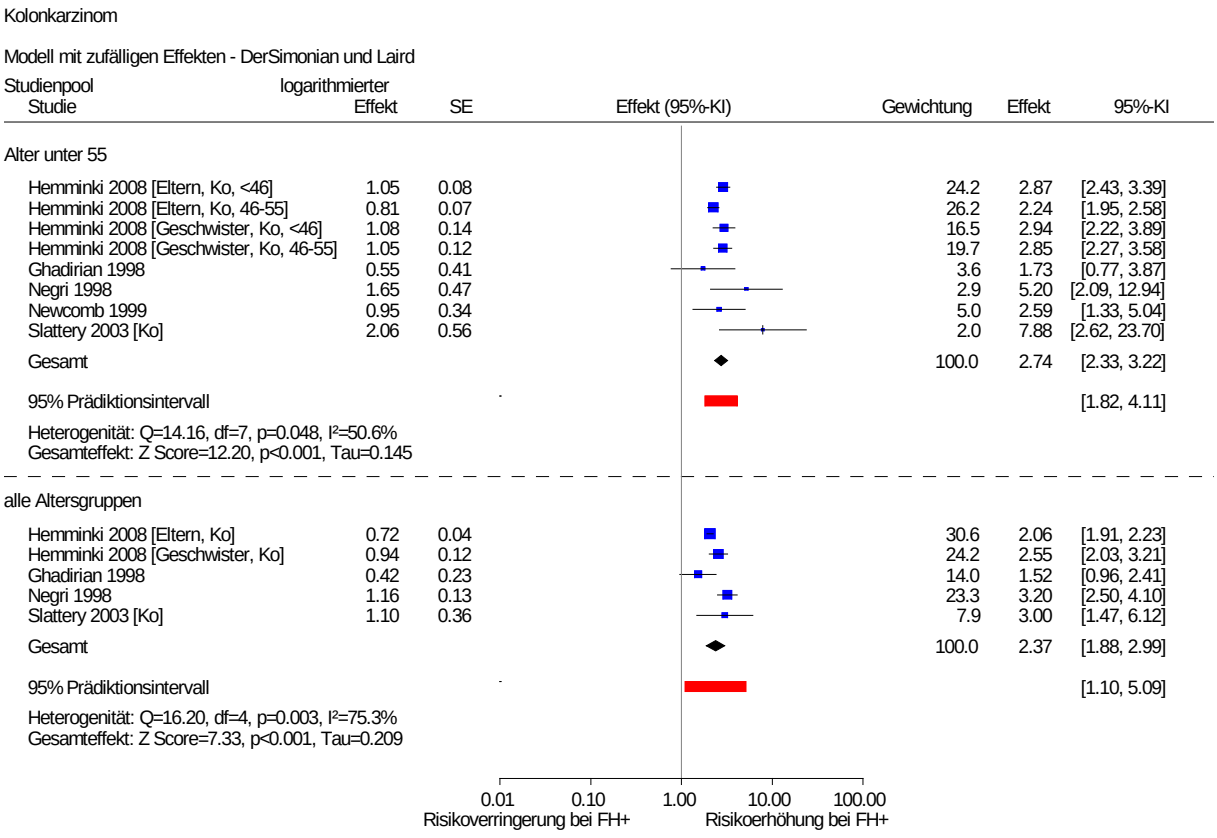
FH+: positive Familienanamnese, HPFS: Health Professionals Follow-up Study, KI: Konfidenzintervall, Ko: Kolon, NHS: Nurses' Health Study, Re: Rektum

Abbildung 8: Relatives Risiko für die Entwicklung von Darmkrebs bei Personen unter 55 Jahren (oben) sowie bei allen Personen (unten) mit positiver Familienanamnese

Relatives Risiko getrennt nach Kolon- und Rektumkarzinomen

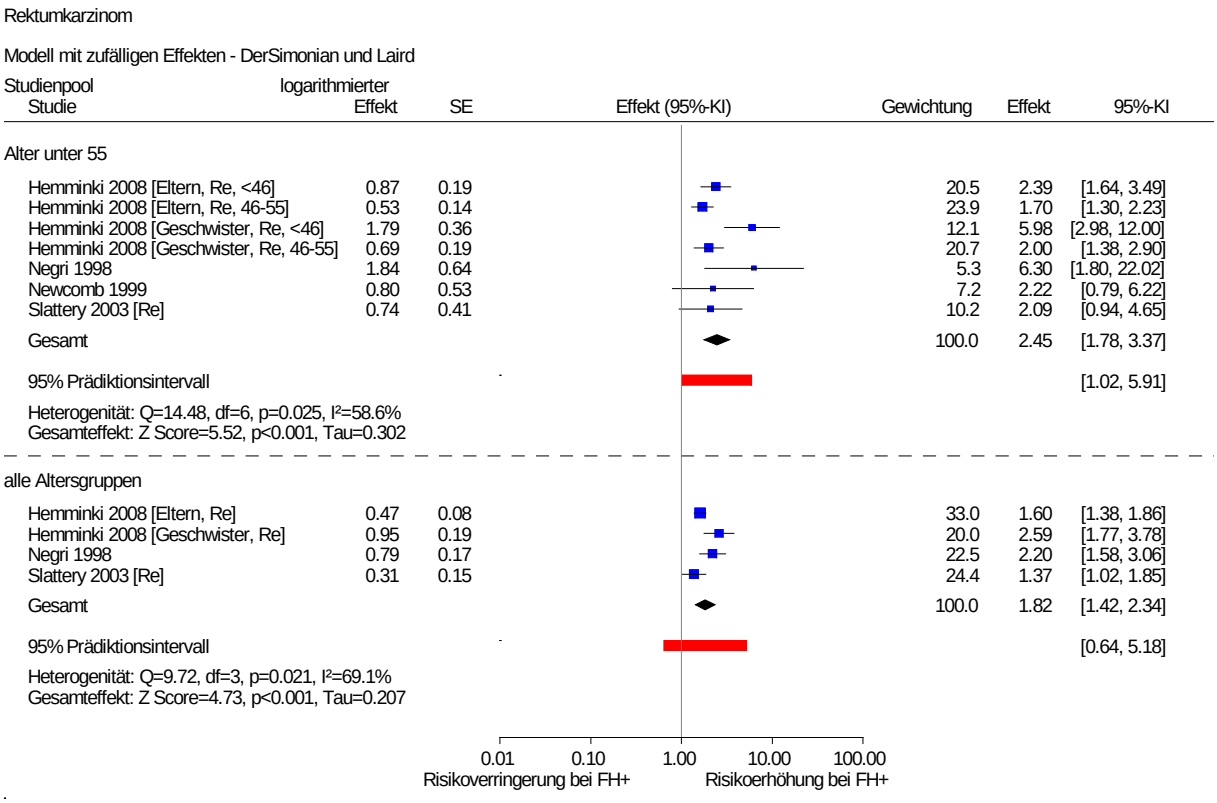
5 der eingeschlossenen Studien unterschieden zwischen der Risikoerhöhung für Kolon-und Rektumkarzinom bei Personen unter 55 Jahren (vgl. Tabelle 12). Eine metaanalytische Auswertung (vgl. Abbildung 9) ergab ein relatives Risiko, an einem Kolonkarzinom zu erkranken, bei Vorliegen einer positiven Familienanamnese für Darmkrebs von RR = 2,7 (95 %-KI: [2,3; 3,2]; Prädiktionsintervall: [1,8; 4,1]). Für Rektumkarzinome (vgl. Abbildung 10) lag das entsprechende relative Risiko bei 2,5 (95 %-KI: [1,8; 3,4]; Prädiktionsintervall: [1,0; 5,9]).

Damit deuten die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien nicht darauf hin, dass sich das durch eine positive Familienanamnese bedingte Erkrankungsrisiko für Kolon- und das für Rektumkarzinome nennenswert unterscheiden.



FH+: positive Familienanamnese, KI: Konfidenzintervall, Ko: Kolon

Abbildung 9: Relatives Risiko für die Entwicklung von Kolonkarzinomen bei Personen unter 55 Jahren mit positiver Familienanamnese



FH+: positive Familienanamnese, KI: Konfidenzintervall, Re: Rektum

Abbildung 10: Relatives Risiko für die Entwicklung von Rektumkarzinomen bei Personen unter 55 Jahren mit positiver Familienanamnese

Modifikatoren des Zusammenhangs zwischen positiver Familienanamnese und Auftreten von Darmkrebs

Im Folgenden werden Daten zu möglichen Effektmodifikatoren dargestellt. Dazu wurden auf Basis anderer systematischer Übersichtsarbeiten Merkmale ausgewählt und die zur Verfügung stehenden Daten für die Personengruppe der unter 55-Jährigen zusammengefasst.

Einfluss des Alters der Personen unter Risiko

2 Studien lieferten Daten für mehr als eine Altersgruppe unter 55 Jahren (vgl. Tabelle 12).

In der Studie Fuchs 1994 zeigte sich über die betrachteten Altersgruppen (30–44, 45–49, 50–54 Jahre) ein Abfall der ermittelten Schätzer für die Risikoerhöhung; das heißt, bei den jüngeren Altersgruppen war die ermittelte Risikoerhöhung bei Vorliegen einer positiven Familienanamnese numerisch größer als bei den älteren Personen.

Auch in der Studie Hemminki 2008 ergab sich ein numerisch höheres Risiko für die jüngere (< 46) im Vergleich zur älteren Altersgruppe (46–55 Jahre) (a) bei Vorliegen einer Erkrankung der Eltern in Hinblick auf das Kolon- und Rektumkarzinomrisiko und (b) bei Vorliegen einer Erkrankung der Geschwister für das Rektumkarzinomrisiko (vgl. Tabelle 12).

In Hinblick auf die Risikoerhöhung für Kolonkarzinom bei Erkrankung eines Geschwisters ergab sich für beide Altersgruppen ein ähnlicher Effektschätzer.

Damit deuten die Daten der eingeschlossenen Studien darauf hin, dass unter 55-jährige Personen mit einer positiven Familienanamnese ein umso höheres Erkrankungsrisiko im Vergleich zu gleichaltrigen Personen haben, je jünger sie sind.

Einfluss des Geschlechts der Personen unter Risiko

Die Studie Fuchs 1994 lieferte getrennte Ergebnisse für Männer und Frauen unter 55 Jahren (vgl. Tabelle 12) und Newcomb 1999 schloss ausschließlich Frauen ein.

Die Daten dieser Studien deuteten nicht auf einen nennenswerten Unterschied in der Risikoerhöhung zwischen Männern und Frauen mit einer positiven Familienanamnese in dieser Altersgruppe hin.

Einfluss der Art der Verwandtschaftsbeziehung (Erkrankung von Eltern oder von Geschwistern)

Nur Hemminki 2008 berichtete für die Personengruppe der unter 55-Jährigen die Risikoerhöhung getrennt danach, ob ein Elternteil oder ein Geschwisterkind erkrankt war (vgl. Tabelle 12).

Für Kolonkarzinome ergab sich in der Altersgruppe der Personen unter 46 Jahren eine Risikoerhöhung von SIR = 2,9 (95 %-KI: [2,4; 3,4]), wenn ein Elternteil an Kolonkarzinom erkrankt war, und eine Risikoerhöhung von SIR = 2,9 (95 %-KI: [2,2; 3,9]), wenn ein Geschwisterkind diese Erkrankung aufwies. In der Altersgruppe der Personen zwischen 46 und 55 Jahren waren die entsprechenden Ergebnisse SIR = 2,2 (95 %-KI: [2,0; 2,6]), wenn ein Elternteil an Kolonkarzinom erkrankt war, und SIR = 2,9 (95 %-KI: [2,3; 3,6]), wenn ein Geschwisterkind erkrankt war.

Für Rektumkarzinome lag in der Altersgruppe der Personen unter 46 Jahren die ermittelte Erhöhung des Erkrankungsrisikos, wenn ein Elternteil an dieser Krebsart erkrankt war, bei SIR = 2,4 (95 %-KI: [1,6; 3,5]) und bei SIR = 6,0 (95 %-KI: [3,0; 12,0], wenn ein Geschwisterkind erkrankt war. Bei den Personen zwischen 46 und 55 Jahren waren die entsprechenden Ergebnisse SIR = 1,7 (95 %-KI: [1,3; 2,2]), wenn ein Elternteil an Rektumkarzinom erkrankt war, und SIR = 2,0 (95 %-KI: [1,4; 2,9]), wenn ein Geschwisterkind erkrankt war.

Zu dem Risiko im Falle einer Erkrankung der Eltern und Geschwister berichtete die Studie keine Ergebnisse für die Altersgruppe der unter 55-Jährigen.

Die Studie lässt keine sicheren Schlüsse darüber zu, ob sich die Risikoerhöhung je nach Art der betroffenen Verwandten unterscheidet.

Einfluss der Anzahl der erkrankten Verwandten

Die Studie Ghadirian 1998 lieferte Ergebnisse für die Risikoerhöhung bei Personen unter 50 Jahren bei einer unterschiedlichen Anzahl erkrankter Verwandter: Sie berichtete ein Risiko von 1,7 (OR; 95 %-KI: [0,8; 3,9]), wenn genau 1 Verwandter erkrankt war, und ein Risiko von 8,3 (OR; 95 %-KI: [0,7; 94,7]), wenn 2 oder mehr Verwandte erkrankt waren. Zu beachten sind insbesondere bei letzterem Ergebnis das aufgrund der geringen Fallzahl sehr weite Konfidenzintervall sowie der Umstand, dass Personen mit hereditären Krebssyndromen aus dieser Studie nicht ausgeschlossen wurden.

Einfluss des Alters der erkrankten Verwandten zum Zeitpunkt der Erkrankung

Die Studie Hemminki 2008 [59] lieferte für die Personengruppe der unter 55-Jährigen Daten zum relativen Erkrankungsrisiko für KRK, wenn eine positive Familienanamnese bezüglich KRK bei den Eltern vorlag, stratifiziert nach dem Alter der Eltern zum Diagnosezeitpunkt.

Diese Studie deutet darauf hin, dass ein jüngeres Diagnosealter der Eltern mit einer größeren Risikoerhöhung (standardisiertes Inzidenz-Ratio) bei den Kindern einhergeht.

Tabelle 13: Risikoerhöhung für KRK in Abhängigkeit vom Alter der erkrankten Eltern zum Diagnosezeitpunkt (Teilziel A)

Studien-name	Alter der Eltern zum Zeitpunkt der Diagnose KRK	Zusammenhangsmaß [95 %-KI]		Analyse; adjustiert nach
		Alter der Personen unter Risiko (Kinder)		
		< 40 Jahre	40–49 Jahre	
Hemminki 2008	< 40 Jahre	SIR = 11,54 [3,00; 25,61]	SIR = 6,69 [0,63; 19,16]	5-Jahres-Altersgruppen, Zeitraum, Geschlecht, Tumortyp
	40–49	SIR = 12,37 [7,74; 18,07]	SIR = 5,22 [2,77; 8,45]	
	50–59	SIR = 2,03 [1,05; 3,35]	SIR = 3,52 [2,46; 4,76]	
	60–69	SIR = 1,91 [1,21; 2,77]	SIR = 1,74 [1,26; 2,29]	
	≥ 70	SIR = 1,16 [0,70; 1,74]	SIR = 1,59 [1,23; 1,99]	
	insgesamt	SIR = 2,20 [1,74; 2,70]	SIR = 2,01 [1,71; 2,33]	

KI: Konfidenzintervall, KRK: kolorektales Karzinom, SIR: standardisiertes Inzidenz-Ratio

5.3.2 Krankheitsspezifisches (tumorspezifisches) Überleben

Es wurden keine Studien identifiziert, die Daten lieferten zu der Frage, wie hoch bei Personen der Normalbevölkerung unter 55 Jahren mit positiver Familienanamnese das Risiko ist, an Darmkrebs zu versterben, im Vergleich zu Personen ohne positive Familienanamnese.

5.3.3 Sensitivitätsanalyse

Methodische Faktoren, die die Durchführung von Sensitivitätsanalysen angezeigt hätten, wurden nicht identifiziert. Aufgrund der qualitativen Homogenität der Ergebnisse wurden keine Sensitivitätsanalysen bezüglich unterschiedlicher Effektmaße oder Designcharakteristika durchgeführt.

5.3.4 Zusammenfassung der Beleglage

Die Gesamtschau der eingeschlossenen Studien 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. Die Datenlage für Personen unter 55 Jahren ließ kaum weitere Aussagen hinsichtlich unterschiedlicher Definitionen von Risikogruppen zu. Die verfügbaren Ergebnisse deuteten jedoch darauf hin, dass in der Gruppe der Personen unter 55 Jahren das Ausmaß der Risikoerhöhung im Vergleich zu Personen ohne positive Familienanamnese umso größer ist, je jünger die Personen unter Risiko und je jünger die erkrankten Eltern zum Diagnosezeitpunkt sind.

5.4 Ergebnisse der Informationsbeschaffung für Teilziel B

5.4.1 Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche

Abbildung 11 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliografischen Datenbanken (inklusive der Anwendung der „Related Citations“-Funktion) und des Literaturscreenings gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss für Teilziel B.

Nach Ausschluss von 442 Duplikaten ergab sich eine Gesamtzahl von 1387 zu screenender Treffer.

Da vor der Durchführung der Informationsbeschaffung nicht feststand, ob die Datenlage für Personen unter 55 Jahren ausreichend sein würde, wurden alle Studien zunächst unabhängig vom Alter der eingeschlossenen oder ausgewerteten Personen gesichtet (vgl. Abschnitt 4.1). 1297 Treffer wurden von beiden Reviewern nach Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen übereinstimmend im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings als nicht relevant ausgeschlossen. Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit 90 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden. Dabei wurde zunächst geprüft, ob Studien identifiziert werden konnten, die den Einschlusskriterien des Berichts entsprachen und Ergebnisse für Personen unter 55 Jahren lieferten. Es zeigte sich, dass keine Studie relevante Daten für Personen unter 55 Jahren lieferte. Gemäß dem vorab festgelegten Vorgehen werden deshalb Studien mit Ergebnissen zu anderen Altersgruppen als ergänzende Information dargestellt.

79 Treffer, die nicht relevant waren, wurden mit den zutreffenden vorab definierten Ausschlussgründen (Nichterfüllung EB1 bis EB6; A1) kodiert. Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B. Bei weiteren 9 Treffern handelte es sich um relevante systematische Übersichten, welche im Hinblick auf relevante Studien gescreent wurden (siehe Abschnitt 5.4.2.1).

Die verbliebenen 2 Publikationen zu 2 Studien erfüllten nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Vorbericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss, jedoch mit der Einschränkung, dass sie keine separaten Daten für Personen unter 55 Jahren lieferten.

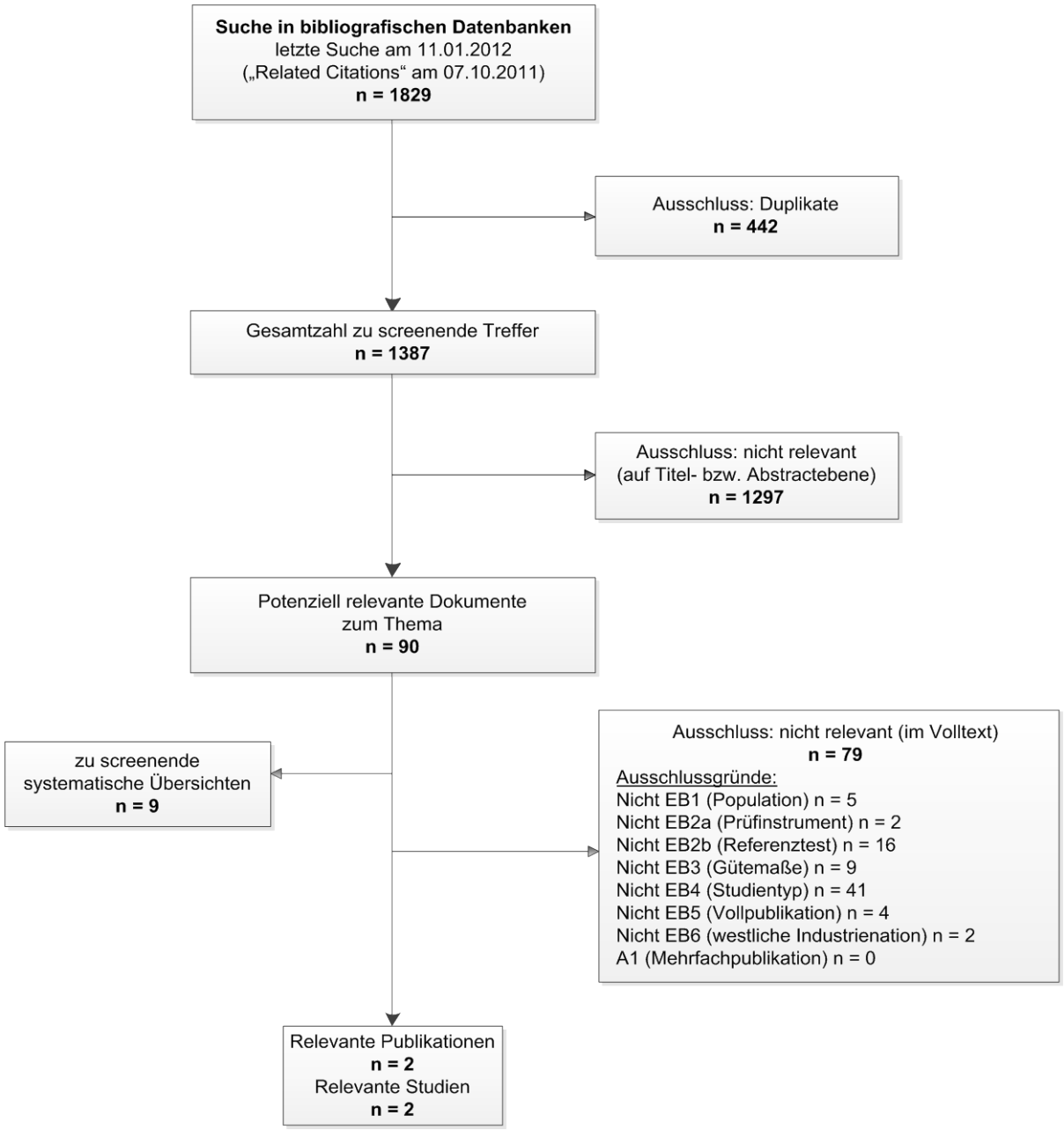


Abbildung 11: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings (Teilziel B)

5.4.2 Weitere publizierte und nicht publizierte Studien

5.4.2.1 Systematische Übersichten

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurden 9 relevante systematische Übersichten identifiziert. Deren Sichtung ergab keine weiteren relevanten Publikationen beziehungsweise Studien, die nicht über andere Rechercheschritte identifiziert wurden. Die entsprechenden Zitate finden sich in Anhang C.

5.4.2.2 Studienregister

Für Teilziel B erfolgte keine Suche in Studienregistern.

5.4.2.3 Unterlagen des G-BA

Insgesamt wurden 13 Referenzen vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleitet.

Alle Dokumente wurden von beiden Reviewern im Rahmen der Volltextsichtung nach Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen als nicht relevant ausgeschlossen. Die Zitate der ausgeschlossenen Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang D.

5.4.3 Anfragen zu deutschsprachigen Fragebögen zur Familienanamnese

Für Teilziel B wurden 8 Organisationen angeschrieben, die deutschsprachige Fragebögen zur Ermittlung der Familienanamnese bezüglich Darmkrebs herausgeben oder verwenden (vgl. Anhang F). Anhand der übermittelten Informationen wurde keine für den vorliegenden Bericht relevante Studie identifiziert.

5.4.4 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien

Eine Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien war nicht erforderlich, da sicher nicht zu erwarten war, dass solche Informationen einen relevanten Einfluss auf die Bewertung des Teilziels B hätten.

5.4.5 Informationen aus der Anhörung

Im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan wurden keine zusätzlichen relevanten Studien genannt.

5.4.6 Resultierender Studienpool

Die nachfolgende Abbildung 12 fasst die Ergebnisse der durchsuchten Quellen zusammen. Für jede Quelle wird die Anzahl der dort als relevant identifizierten Studien dargestellt, wie sie auch in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben wurden. Zudem wird dargestellt, wie groß der daraus resultierende Studienpool für die Bewertung ist.

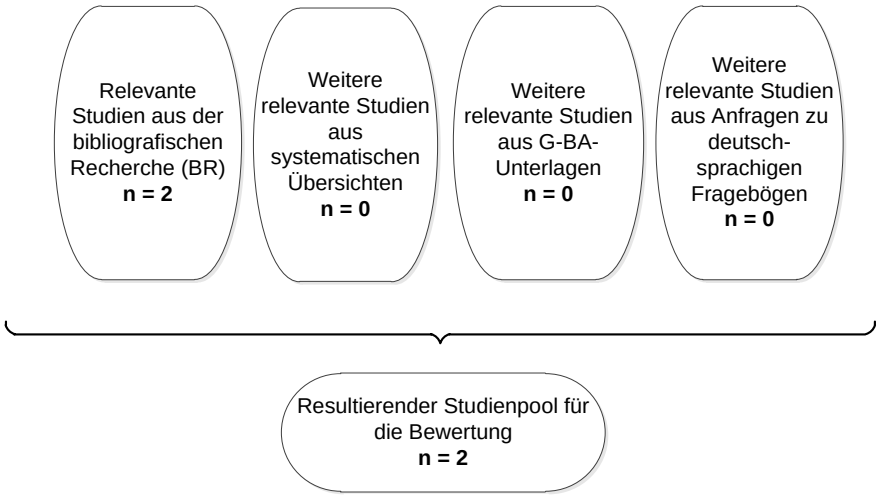


Abbildung 12: Übersicht über die relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein) (Teilziel B)

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten insgesamt 2 relevante Studien (2 Publikationen) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 14).

Tabelle 14: Studienpool zur Bewertung anamnestischer Instrumente (Teilziel B)

Studie	**Verfügbare Dokumente**	
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	**In Bewertung**
Chang 2006	ja [71]	ja
Kerber 1997	ja [66]	ja

5.5 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien für Teilziel B

5.5.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Da der Auftrag auf Personen unter 55 Jahren abzielte, sollten zu allen Teilzielen in erster Linie Studien oder Auswertungen zu dieser Altersgruppe betrachtet werden. Zur Fragestellung des Teilziels B konnten jedoch keine Studien identifiziert werden, die den Einschlusskriterien des Berichts entsprachen und Daten für die Gruppe der Personen unter 55 Jahren berichteten. Wie im Methodenteil vorab für diesen Fall vorgesehen (vgl. Abschnitt 4.1), werden deshalb die Ergebnisse zu anderen Altersgruppen als ergänzende Information dargestellt.

In Tabelle 15 bis Tabelle 17 sind Angaben zum Design der eingeschlossenen Studien, zu den betrachteten Patientenkollektiven, zur Rekrutierung, zu den Ein- und Ausschlusskriterien, zu den verwendeten Index- sowie Referenztests und zu den Studienpopulationen dargestellt.

Die Studie **Chang 2006** [71] basierte auf einer Fall-Kontroll-Studie zu malignen Lymphomen in Dänemark und Schweden. Für die Untersuchung der diagnostischen Güte der Selbstangaben zur Familienanamnese wurden ausschließlich schwedische Studienteilnehmer herangezogen, die zwischen Oktober 1999 und April 2002 zwischen 18 und 74 Jahre alt waren. Die Fälle wurden über die behandelnden Krankenhäuser sowie über regionale Krebsregister identifiziert. Für die Fragestellung des Berichts waren allerdings hier, wie in der weiteren eingeschlossenen Studie, nur die Ergebnisse zu den Kontrollen relevant, da nur diese Studienteilnehmer das Einschlusskriterium „Normalbevölkerung" erfüllten. Deren Auswahl erfolgte über eine Zufallsauswahl aus der schwedischen Bevölkerung anhand des Bevölkerungsregisters. Sie wurden den Fällen hinsichtlich des Alters und Geschlechts angepasst.

Der Indextest war in der Studie Chang 2006 ein detailliertes telefonisches Interview zu diversen Risikofaktoren für maligne Lymphome. Dieses erfasste auch Informationen zu Krebserkrankungen bei Eltern und Geschwistern. Im Rahmen des Referenztests wurden die Verwandten der Studienteilnehmer mittels des schwedischen Bevölkerungsregisters identifiziert und anschließend die Daten aller Studienteilnehmer sowie aller Verwandten mit dem schwedischen Krebsregister verknüpft, um auf diese Weise alle Krebsdiagnosen zu erfassen. Sowohl die Diagnosen aus dem Krebsregister als auch die selbst berichteten Diagnosen für Eltern und Geschwister wurden basierend auf den ICD-7-Kodierungen zusammengefasst. Im Folgenden werden die Auswertungen für die zusammengefasste Kategorie „small intestine, colon, or rectum" (ICD-7: 152–154) dargestellt. Dabei ergab sich eine Prävalenz für eine positive Familienanamnese von 6,2 % (76/1223).

Die Studie **Kerber 1997** [66] basierte auf einer Fall-Kontroll-Studie zum Kolonkarzinom in 3 Regionen der USA. Für einen Teil der Probanden dieser multizentrischen Studie wurde die diagnostische Güte von Selbstangaben zur Familienanamnese für verschiedene Krebserkrankungen, darunter Kolorektalkarzinom, untersucht. Die folgende Darstellung beschränkt sich auf diese eingebettete diagnostische Studie. Diese basierte auf der Analyse von Personen im Alter von 30 bis 79 Jahren mit erstmalig diagnostiziertem Kolonkarzinom (Fälle) aus 8 Bezirken der urbanen Großregion Salt Lake City, Utah. Die Kontrollen wurden durch eine zufällige Auswahl aus Führerscheininhabern beziehungsweise durch das Anrufen zufälliger Telefonnummern identifiziert sowie aus dem Register der Health Care Financing Administration in Utah ausgewählt und den Fällen bezüglich Alter und Geschlecht angepasst. Für die Fragestellung des Berichts waren lediglich die Ergebnisse zu den Kontrollen relevant.

Als Indextest wurde ein computergestütztes persönliches Interview eingesetzt. Dieses erfasste Informationen zu Krebserkrankungen, darunter KRK, bei allen Verwandten ersten Grades (Eltern, Geschwister, Kinder). Im Rahmen des Referenztests wurden diese Angaben verifiziert, indem zunächst anhand eines Abstammungsregisters (Utah Population Database, UPDB) alle bekannten Verwandten identifiziert und in einem weiteren Schritt für diese Verwandten Daten zum Auftreten von Krebs aus dem Utah Cancer Registry eingeholt wurden. Die so ermittelte Prävalenz einer positiven Familienanamnese lag bei 7,8 % (16/206).

In Tabelle 15 werden die Charakteristika der beiden zugrunde liegenden Fall-Kontroll-Studien dargestellt. Weitere Kriterien, die die Studienteilnehmer erfüllen mussten, um in die Analyse für die diagnostische Fragestellung einzugehen, sind Tabelle 16 zu entnehmen.

Tabelle 15: Allgemeine Studiencharakteristika (Teilziel B)

Studien-name	Land	Studien-design	Studien-population	Rekrutierung bzw. Setting	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[a]
Chang 2006	Schwe-den	Fall-Kontroll-Studie	Personen mit (Fälle) und ohne (Kontrollen) Lymphom		Fälle und Kontrollen: Einwohner Schwedens; Schwedisch sprechend; zwischen Oktober 1999 und April 2002 18 bis 74 Jahre alt	Fälle und Kontrollen: Organtransplantation; HIV-Infektion; frühere maligne Erkrankungen des Blutsystems
				Fälle:[b] Rekrutierung über Kontaktärzte aus allen Krankenhausabteilungen in Schweden, in denen maligne Lymphome diagnostiziert und behandelt werden, sowie über regionale Krebsregister	Fälle:[b] Diagnose von inzidentem Non-Hodgkin-Lymphom einschließlich chronischer lymphatischer Leukämie oder Hodgkin-Lymphom- bzw. prävalente Hodgkin-Lymphom-Patienten aus dem Jahr 1999; histopathologische Untersuchung und Bestätigung durch einen leitenden Hämatopathologen oder Zytologen	
				Kontrollen: zufällige Auswahl aus der schwedischen Bevölkerung alle 6 Monate während der Studienlaufzeit mithilfe eines laufend aktualisierten Bevölkerungsregisters	Kontrollen: Matching bezüglich Geschlecht und Alter	

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Allgemeine Studiencharakteristika (Teilziel B) (Fortsetzung)

Studien-name	Land	Studien-design	Studien-population	Rekrutierung bzw. Setting	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[a]
Kerber 1997	USA	Fall-Kontroll-Studie	Personen mit (Fälle) und ohne (Kontrollen) Kolonkarzinom	Fälle:[b] Personen mit Kolonkarzinom wurden über das Krebsregister Utahs zwischen 1992 und 1995 aus 8 Bezirken der Metropolregion Salt Lake City, Utah, USA rekrutiert.[c] Kontrollen: zufällige Auswahl aus Führer-scheininhabern bzw. durch Anrufen zufälliger Telefonnummern sowie aus dem Register der Health Care Financing Administration	Fälle:[b] Erstmanifestation Kolonkarzinom (zur Diagnosesicherung k. A.); kaukasischer, afroamerikanischer oder hispanischer Abstammung; 30 bis 79 Jahre alt; mental und physisch in der Verfassung, das Interview zu führen Kontrollen: Matching bezüglich Alter und Geschlecht	Fälle:[b] Krebserkrankungen der Appendix, des rekto-sigmoidalen Übergangs und des Rektums

HIV: humanes Immundefizienz-Virus, USA: United States of America

a: Die hier dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien galten für die zugrunde liegenden Fall-Kontroll-Studien. Weitere Kriterien, die die Studienteilnehmer erfüllen mussten, um in die Analyse für die diagnostische Fragestellung einzugehen, sind Tabelle 16 zu entnehmen
b: Die Fälle sind für den vorliegenden Bericht nicht relevant und werden hier nur der Vollständigkeit halber dargestellt.
c: In der zugrunde liegenden Studie wurden Fälle in 3 geografischen Regionen identifiziert (Kaiser Permanente Medical Care Program of Northern California, Metropolregion Minneapolis-Saint Paul [Minnesota, Wisconsin], Metropolregion Salt Lake City [Utah]). In die hier berichteten Auswertungen gingen nur die Teilnehmer aus Utah ein.

Tabelle 16: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien (Teilziel B)

Studie	Indextest	Referenztest
Chang 2006	Telefonisches Interview; dieses erfasste folgende Informationen zu Eltern und Geschwistern: ▪ ob jemals bei einem Elternteil oder Geschwister Krebs diagnostiziert wurde; ▪ falls ja, bei welchem Verwandten; ▪ Alter zum Zeitpunkt der Diagnose sowie Art der Krebserkrankung für jeden Verwandten; ▪ die Art der Krebserkrankung wurde als offene Frage gestellt (keine vorgegebenen Antwortmöglichkeiten); ▪ die Angaben zu Kolon- und Rektumkarzinom wurden zusammen mit Dünndarmkrebs ausgewertet. Nachfolgend wurden alle Krebserkrankungen, die vor 1958 (Zeitpunkt, zu dem das Krebsregister begann) auftraten, aus der Analyse ausgeschlossen. Interviewer: k. A.	Klärung der Verwandtschaftsverhältnisse Identifizierung aller Eltern und Geschwister im Bevölkerungsregister über die Identifikationsnummer der Studienteilnehmer (Beschränkung auf Fälle und Kontrollen, die ab 1932 geboren waren) Feststellung des tatsächlichen Krebsstatus der Verwandten Feststellung aller Krebsdiagnosen bei allen Individuen durch Verknüpfung der Identifikationsnummern der Studienteilnehmer und ihrer Verwandten mit dem schwedischen Krebsregister Die Studienpopulation wurde auf solche Personen beschränkt, für die beide Elternteile identifiziert werden konnten, um eine möglichst vollständige Erfassung der Krebsdiagnosen sicherzustellen. Ausschluss von Krebsdiagnosen, die 30 Tage vor oder nach dem Interview mit dem Studienteilnehmer registriert wurden, sowie von solchen, die lediglich im Rahmen von Autopsien entdeckt wurden Vollständigkeit der Register Bevölkerungsregister: Erfasst über nationale Melderegister Personen, die ab 1932 geboren wurden und die 1961 am Leben waren oder später geboren wurden. Informationen über Eltern sind fast vollständig für Indexpersonen und deren Geschwister, die 1991 am Leben waren, und zu etwa 50 % vollständig für solche, die zwischen 1961 und 1991 verstarben. Geschwister sind über die gemeinsame Verknüpfung zu den Eltern identifizierbar. Krebsregister: Erfasst alle neu diagnostizierten malignen Tumoren in Schweden seit 1958. Die Meldung ist verpflichtend.

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Index- und Referenztest der eingeschlossenen Studien (Teilziel B) (Fortsetzung)

Studie	Indextest	Referenztest
Kerber 1997	Persönliches Interview; dieses erfasste folgende Informationen zu allen Verwandten ersten Grades (Eltern, Geschwister und Kinder): ▪ Anzahl und Namen der Verwandten; ▪ derzeitiges Alter oder Alter zum Todeszeitpunkt bei bereits verstorbenen Verwandten; ▪ Auftreten von Krebs bei diesen Verwandten; ▪ für jeden Verwandten, für den berichtet wurde, dass eine Krebsdiagnose vorliegt, wurde die Art der Krebserkrankung aus einer Liste ausgewählt. Interviewer: k. A.	Klärung der Verwandtschaftsverhältnisse Anhand von Namen und Geburtsdaten wurden die Studienteilnehmer mit einem Abstammungsregister, der Utah Population Database, verknüpft. Erstellung von Familienanamnesen, indem alle bekannten Verwandten in dem Abstammungsregister gesucht wurden Feststellung des tatsächlichen Krebsstatus der Verwandten Für diese Verwandten wurden Daten zum Auftreten von Krebs aus dem Utah Cancer Registry eingeholt. In diesem Register wurden seit 1966 alle Krebsdiagnosen der Einwohner Utahs gesammelt. Seit 1981 sind die Daten der beiden Datenbanken verknüpft. Vollständigkeit der Register Abstammungsregister: Enthält mehrere Generationen von Eltern-Kind-Beziehungen in Utah, zurückreichend bis in das frühe 19. Jahrhundert. Nach 1920 fiel der Anteil der erfassten Bevölkerung stark ab: zwischen 1920 und 1934 Erfassung von etwa 60 % aller Geburten in Utah, nach 1960 noch gut 30 %. Krebsregister: Laut den Autoren sind die Daten nicht vollständig und daher kein „perfekter Goldstandard“. Es enthält keine verlässlichen Angaben über Krebsdiagnosen für Personen, die außerhalb von Utah leben, bzw. für die Zeit vor 1966. Keine genaueren Angaben.

k. A.: keine Angabe(n)

Tabelle 17: Beschreibung der Studienpopulationen (Teilziel B)

Studie	Population N	Alter in Jahren MW (SD, Spannweite)	Geschlecht % w / m	Krebserkrankung der Verwandten
Chang 2006	Fälle: 1508[a] Kontrollen: 1229	k. A.	k. A.	Dünndarm-, Kolon- oder Rektumkrebs
Kerber 1997	Fälle: 125[a] Kontrollen: 206	k. A.	k. A.	KRK

k. A.: keine Angabe(n) KRK:kolorektales Karzinom, m: männlich, MW: Mittelwert, N: Anzahl Personen, SD: Standardabweichung, w: weiblich

a: Die Fälle sind für den vorliegenden Bericht nicht relevant und werden hier nur der Vollständigkeit halber dargestellt.

5.5.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und der Übertragbarkeit

Die vollständigen studienspezifischen Ergebnisse zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene sowie zur Übertragbarkeit sind in Tabelle 18 dargestellt.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial der Studie **Chang 2006** war insgesamt als niedrig einzustufen.

Für die Studie **Kerber 1997** war das Verzerrungspotenzial als hoch einzustufen. Problematisch war insbesondere, dass das Krebsregister in Utah, das als Referenzstandard diente, nicht vollständig ist und somit nicht als „perfekter Goldstandard" dienen konnte, wie die Autoren der Studie explizit feststellten. Insbesondere enthielt das Register keine zuverlässigen Informationen über Krebsdiagnosen, die bei Personen außerhalb von Utah oder vor 1966 diagnostiziert wurden. Damit ist nicht unwahrscheinlich, dass auf Basis des Referenzstandards Fehlklassifikationen (in dem Sinne, dass tatsächlich erkrankte Verwandte aufgrund der unvollständigen Daten aus dem Krebsregister fälschlicherweise als „gesund" klassifiziert werden) vorkamen.

Übertragbarkeit

Beide Studien (**Chang 2006**, **Kerber 1997**) wiesen das Problem auf, dass die eingeschlossenen Personen hinsichtlich ihres Alters nicht vollständig der Zielpopulation des vorliegenden Berichts – Personen unter 55 Jahren – entsprachen. Beide Studien schlossen auch ältere Personen ein (Chang 2006: bis 74 Jahre; Kerber 1997: bis 79 Jahre), ohne jedoch eine detaillierte altersstratifizierte Auswertung zu berichten. In beiden Studien wiesen die Autoren jedoch darauf hin, dass es Unterschiede hinsichtlich der diagnostischen Güte in Abhängigkeit vom Alter der Studienteilnehmer gab (siehe Abschnitt 5.6.3). Deswegen war unklar, inwiefern die Ergebnisse der beiden Studien auf eine Gruppe von ausschließlich unter 55-jährigen Personen übertragbar sind.

In der Studie **Kerber 1997** waren die Studienteilnehmer außerdem dahin gehend selektiert, dass nur solche Personen in die Analysen eingeschlossen werden konnten, die in dem Abstammungsregister UPDB identifiziert werden konnten. Die Informationen in der UPDB gehen zurück auf die Familien der ursprünglichen Gründer des Staates Utah und deren Nachkommen. Das Einschlusskriterium für diese Datenbank war, dass ein oder mehrere Mitglieder der Familie auf dem Mormon Pioneer Trail oder in Utah geboren wurden oder starben [51]. Es ist unklar, inwieweit das Bekenntnis zum mormonischen Glauben und damit verbundene Besonderheiten in der Kultur sowie das Stammbauminteresse das Wissen um Erkrankungen von Familienmitgliedern beeinflussen könnten. Darüber hinaus war das Abstammungsregister bei Weitem nicht vollständig und deckte zwischen 1920 und 1934 noch etwa 60 % der Geburten ab und seit 1960 nur noch etwa gut 30 %. Dementsprechend konnte die Mehrheit der Studienteilnehmer (62 %) nicht in die Analysen eingeschlossen werden, weil sie in dem Abstammungsregister nicht erfasst waren. Männer konnten häufiger identifiziert

und damit eingeschlossen werden als Frauen (für die oft nur der Mädchenname registriert war) und Ältere häufiger als Jüngere; diese Gruppen waren somit in der Studienpopulation überrepräsentiert. Diese Selektion der Studienteilnehmer könnte einen Einfluss auf die Ergebnisse der Studie und damit deren Übertragbarkeit haben. In der Gesamtschau bestanden deshalb bezüglich der Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Studie Kerber 1997 auf den deutschen Versorgungskontext starke Bedenken.

Für beide Studien war anzumerken, dass es sich jeweils um telefonische oder persönliche Interviews handelte. Es ist also unklar, inwiefern die hier erzielten Ergebnisse zur diagnostischen Güte mit den Ergebnissen bei Verwendung eines schriftlichen Fragebogens vergleichbar sind.

Tabelle 18: Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien und Übertragbarkeit auf die Fragestellung des Berichts (Teilziel B)

Studie		**Patienten-selektion (Domäne 1)**	**Indextest (Domäne 2)**	**Referenz-standard (Domäne 3)**	**Patientenfluss und zeitl. Ablauf (Domäne 4)**	**Zusammenfassende Einschätzung**
Chang 2006	Verzerrungspotenzial:	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig
	Bedenken bez. Übertragbarkeit:	unklar[a]	gering	gering		unklar
Kerber 1997	Verzerrungspotenzial:	niedrig	niedrig	hoch[b]	niedrig	hoch
	Bedenken bez. Übertragbarkeit:	stark[a, c]	gering	gering		stark

a: In die Studie wurden auch Personen über 55 Jahre eingeschlossen. Es gab Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse zur diagnostischen Güte abhängig vom Alter und bei Jüngeren möglicherweise besser waren als bei Älteren. Daher blieb unklar, inwieweit die berichteten Ergebnisse auf Personen unter 55 Jahren übertragbar sind.
b: Das Krebsregister, das als Referenzstandard diente, war nach Angaben der Autoren nicht vollständig.
c: Es gab Anzeichen dafür, dass die eingeschlossenen Studienteilnehmer stark selektiert waren (hoher Anteil von Mormonen, Überrepräsentation von Älteren und von Männern; vgl. Text).

5.6 Ergebnisse zu Gütemaßen für Teilziel B

Die Ergebnisse zur diagnostischen Güte der anamnestischen Instrumente zur Feststellung einer positiven Familienanamnese für Darmkrebs sind in Tabelle 19 dargestellt.

Aus der Studie **Chang 2006** war die Auswertung der diagnostischen Güte der Selbstangaben der Kontrollen zur Familienanamnese im Hinblick auf Krebserkrankungen des Dünndarms, Kolons oder Rektums bei Eltern und Geschwistern relevant. Hierfür wurde eine Sensitivität von 53 % (95 %-Konfidenzintervall: [50 %; 55 %]) angegeben. Die Spezifität betrug 99 % (95 %-Konfidenzintervall: [99 %; 100 %]).

In der Publikation **Kerber 1997** wurden verschiedene Maße der diagnostischen Güte des anamnestischen Interviews bei der Feststellung der Familienanamnese für KRK berichtet. Im Sinne der Fragestellung des Berichts war die Auswertung relevant, die sich auf die Kontrollen bezog und auf die diagnostische Güte bezüglich des Status „positiv“ oder „negativ“ hinsichtlich der Familienanamnese. Hierfür wurde eine Sensitivität von 81 % mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 54 % bis 95 % angegeben. Anhand der Daten in der Vierfeldertafel ließ sich eine Spezifität von 94 % mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 89 % bis 96 % errechnen.

Tabelle 19: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte der anamnestischen Instrumente bei der Feststellung der Familienanamnese (Teilziel B)

Studie	Indextest	Referenztest	Ausgewertete Personen N	RP	FP	FN	RN	Sensitivität in % [95 %-KI]	Spezifität in % [95 %-KI]
Chang 2006	telefonisches Interview[a]	Krebsregister	Kontrollen: 1223[b]	40	10	36	1137	0,53 [0,50; 0,55]	0,99 [0,99; 1,00]
Kerber 1997	persönliches Interview[c]	Krebsregister	Kontrollen: 206	13	12	3	178	0,81 [0,54; 0,95]	0,94 [0,89; 0,96][d]
FN: falsch-negativ, FP: falsch-positiv, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Personen, RN: richtig-negativ, RP: richtig-positiv									

a: Der Indextest erfasste das Vorliegen einer Krebserkrankung des Dünndarms, Kolons oder Rektums bei Eltern beziehungsweise Geschwistern.
b: Eigene Berechnung. Der Verbleib von 6 Kontrollpersonen blieb in der Publikation unklar.
c: Der Indextest erfasste das Vorliegen von KRK bei Verwandten ersten Grades (Eltern, Geschwister, Kinder).
d: eigene Berechnung (Wilson-Score-Methode)

5.6.1 Meta-Analysen

Die Durchführung bivariater Meta-Analysen war nicht möglich, da lediglich 2 Studien vorlagen.

5.6.2 Sensitivitätsanalyse

Aufgrund der Datenlage entfielen Sensitivitätsanalysen.

5.6.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Alter

Im Falle dass die Datenlage für Personen unter 55 Jahren nicht ausreichend ist, sollte eine mögliche Effektmodifikation durch das Alter evaluiert werden (vgl. Abschnitt 4.1).

In der Studie **Chang 2006** wurde die diagnostische Güte über alle Krebsarten sowie über die Fälle und Kontrollen hinweg ausgewertet. In dieser Auswertung war ein jüngeres Alter mit einer statistisch signifikant höheren Spezifität verbunden.

In der Studie **Kerber 1997** wurde lediglich berichtet, dass für Mamma-, Prostata- und Kolorektalkarzinome die Sensitivität bei Studienteilnehmern bis 66 Jahre oder jünger an 90 % heranreichte oder darüber lag. Für Studienteilnehmer im Alter von 67 Jahren oder älter wurde eine Sensitivität von 68 % angegeben. Alle Angaben erfolgten ohne Konfidenzintervalle. Es war davon auszugehen, dass sich diese Angaben ebenfalls auf die Gesamtpopulation der Studie bezogen, also sowohl die Fälle als auch die Kontrollen in die Auswertung eingegangen sind.

Geschlecht

Bei **Chang 2006** ergab eine Auswertung über alle Krebsarten sowie über die Fälle und Kontrollen hinweg, dass Frauen familiäre Krebserkrankungen mit einer statistisch signifikant höheren Sensitivität und niedrigeren Spezifität berichteten als Männer.

In der Studie **Kerber 1997** wurde in einer Auswertung über alle Fälle und Kontrollen hinweg lediglich berichtet, dass die Sensitivität bei der Befragung von Frauen bei 80 % und der Befragung von Männern bei 67 % lag.

5.6.4 Zusammenfassung der Beleglage

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 berichtete eine Sensitivität von 53 % (95 %-KI: [50 %; 55 %]) bei einer Spezifität von 99 % (95 %-KI: [99 %; 100 %]). Die andere Studie 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 %]).

5.7 Ergebnisse der Informationsbeschaffung für Teilziele C und D

5.7.1 Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche

Abbildung 13 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliografischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss für die Teilziele C und D.

Nach Ausschluss von 191 Duplikaten ergab sich eine Gesamtzahl von 502 zu screenender Treffer.

Da vor der Durchführung der Informationsbeschaffung nicht feststand, ob die Datenlage für Personen unter 55 Jahren ausreichend sein würde, wurden alle Studien zunächst unabhängig vom Alter der eingeschlossenen oder ausgewerteten Personen gesichtet (vgl. Abschnitt 4.1). 446 Treffer wurden von beiden Reviewern nach Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen übereinstimmend im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings als nicht relevant ausgeschlossen. Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit 56 potenziell relevante Treffer, die im Volltext auf ihre Relevanz für Teilziel C und Teilziel D gesichtet wurden. Hiervon wurden 47 aufgrund fehlender Relevanz ausgeschlossen, weil einer der Ausschlussgründe (Nichterfüllung EC1 bis EC5 bzw. ED1 bis ED6; A1) zutraf. Somit erübrigte sich die Frage, ob es Studien mit separaten Daten für die Gruppe der Personen unter 55 Jahren gibt. Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B. Bei weiteren 9 Treffern handelte es sich um relevante systematische Übersichten, welche im Hinblick auf relevante Studien gescreent wurden (siehe Abschnitt 5.7.2.1).

Damit erfüllte kein Treffer nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Vorbericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss.

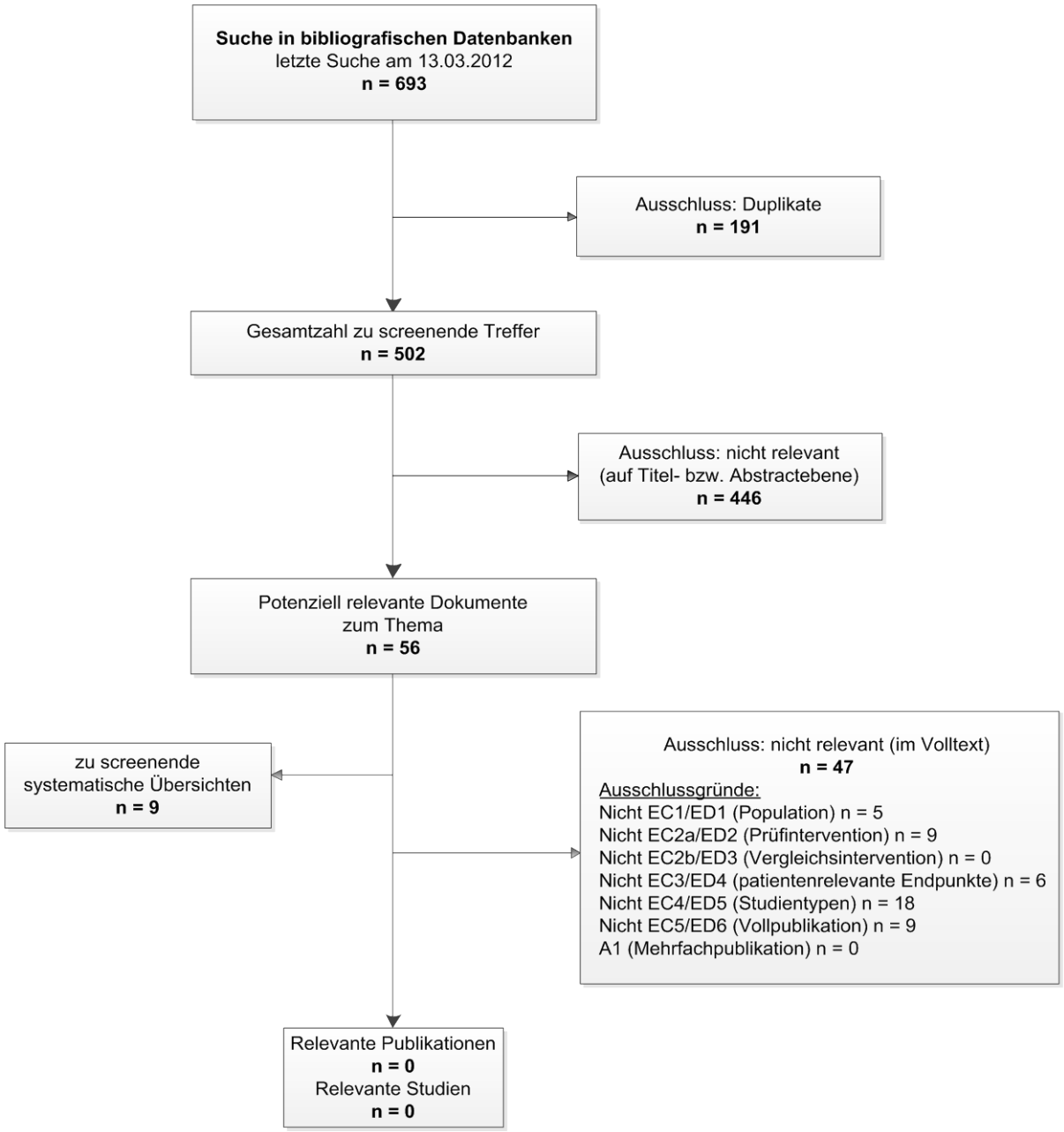


Abbildung 13: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings (Teilziele C und D)

5.7.2 Weitere publizierte und nicht publizierte Studien

5.7.2.1 Systematische Übersichten

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurden 9 relevante systematische Übersichten identifiziert.

Als zusätzlicher Zugangsweg zur Identifizierung weiterer relevanter Publikationen beziehungsweise Studien für Teilziel C wurden darüber hinaus 9 systematische Übersichten

identifiziert und gemeinsam mit systematischen Übersichten aus der bibliografischen Recherche gesichtet (vgl. Abschnitt 4.4.2.1). Dabei wurden 8 randomisierte Screeningstudien identifiziert, die in der Normalbevölkerung durchgeführt wurden; diese sind in Abschnitt 5.7.5 kurz charakterisiert (vgl. Tabelle 24). Für diese wurde im Weiteren geprüft, ob diese die Familienanamnese erhoben hatten und ob es Publikationen mit relevanten Ergebnissen hierzu gab; zusätzlich wurden die Autoren kontaktiert (vgl. Abschnitt 5.7.3). Dieser Schritt führte jedoch nicht zur Identifizierung relevanter Studien.

Die Sichtung der systematischen Übersichten ergab damit keine relevanten Publikationen beziehungsweise Studien. Die entsprechenden Zitate finden sich in Anhang C.

5.7.2.2 Studienregister

Für Teilziel C wurden durch die Suche in Studienregistern randomisierte Screeningstudien, die Personen der Normalbevölkerung untersuchten, identifiziert (vgl. Tabelle 24), für die im Weiteren geprüft wurde, ob diese die Familienanamnese erhoben hatten und ob es Publikationen mit relevanten Ergebnissen hierzu gab; eine Auswahl hiervon ist in Abschnitt 5.7.5 kurz charakterisiert.

Für eine Studie zu Teilziel D konnte die Relevanz nicht abschließend geklärt werden und es wurde hierzu eine Autorenanfrage gestellt (siehe Abschnitt 5.7.3).

Tabelle 20: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Status	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
NCT01075633	COLONFAM	Clinicaltrials.gov [72]	laufend	Nein

Insgesamt wurden durch die Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien in den in Abschnitt 4.4.2.2 genannten öffentlich zugänglichen Studienregistern keine relevanten Studien identifiziert.

5.7.2.3 Unterlagen des G-BA

Insgesamt wurden 13 Referenzen vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleitet.

Alle Dokumente wurden von beiden Reviewern im Rahmen der Volltextsichtung nach Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen als nicht relevant ausgeschlossen. Die Zitate der ausgeschlossenen Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang D.

5.7.3 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien

Für die vorliegende Bewertung wurden für Teilziel C Autorenanfragen zu 8 randomisierten Screeningstudien versendet (siehe Tabelle 25). Dabei wurde erfragt, ob im Rahmen der Screeningstudien die Familienanamnese erhoben worden war. Falls ja, wurden Auswertungen zur Wechselwirkung zwischen der Familienanamnese und der Screeningmaßnahme angefragt. Dieser Schritt führte jedoch nicht zur Identifizierung relevanter Studien.

Für Teilziel D wurden zu 2 Studien [72,73] Autorenanfragen versendet. Die Antworten ergaben, dass bisher keine Ergebnispublikationen zu patientenrelevanten Endpunkten für diese Studien vorliegen. Daher konnten die Studien nicht eingeschlossen werden.

Eine Übersicht zu den Autorenanfragen befindet sich in Tabelle 25 in Anhang H.

5.7.4 Informationen aus der Anhörung

Im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan wurden keine zusätzlichen relevanten Studien genannt.

5.7.5 Resultierender Studienpool für Teilziel C

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten keine relevanten Studien identifiziert werden.

Im Rahmen der Sichtung von systematischen Übersichten zu Screeningstudien, die Personen der Normalbevölkerung untersucht haben, (siehe Abschnitt 5.7.2.1) wurden 8 randomisierte Studien, die in Hinsicht auf die Mortalität beziehungsweise Morbidität evaluiert wurden, identifiziert (siehe Anhang G, Tabelle 24). Für 2 Studien zum FOBT (Göteborg, Funen) konnte aufgrund von Autorenanfragen sicher ausgeschlossen werden, dass die Familienanamnese erhoben wurde. Für 1 Studie (Nottingham) fanden sich keine Hinweise darauf, dass die Familienanamnese im Rahmen der Studie erfragt worden war.

Dagegen fanden sich für 5 Studien (1 zum FOBT, 4 zur Sigmoidoskopie) Hinweise darauf beziehungsweise war Publikationen sicher zu entnehmen, dass die Familienanamnese erhoben wurde. Allerdings konnten keine Publikationen identifiziert werden, in denen Daten präsentiert wurden, die die Analyse einer Wechselwirkung zwischen der Familienanamnese und der Screeningmaßnahme erlaubt hätten, und auch Autorenanfragen ergaben keine diesbezüglichen Auswertungen. Außerdem schlossen lediglich 2 dieser Studien Personen unter 55 Jahren ein: Die Minnesota-Studie zum FOBT [74] schloss Personen ab 50 Jahren ein, die NORCCAP-Studie zur Sigmoidoskopie [75] schloss unter anderem Personen zwischen 50 und 54 Jahren ein. Die restlichen 3 Studien zur Sigmoidoskopie (PLCO, UKFSST, SCORE) [76-78] schlossen Personen erst ab 55 Jahren ein und können somit per se keine Informationen über die Effektivität eines solchen Screenings für Personen mit familiärer Vorbelastung unter 55 Jahren liefern. Eine kurze tabellarische Charakterisierung der betrachteten Studien findet sich in Tabelle 24 in Anhang G.

In Tabelle 24 werden als ergänzende Information darüber hinaus derzeit laufende randomisierte Screeningstudien aufgeführt, die über die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Zur Evaluation der Koloskopie als Screeningmaßnahme laufen derzeit Studien, die auch Personen mit einer positiven Familienanamnese einschließen [79,80], für die jedoch noch keine Ergebnisse zum Effekt auf die Morbidität beziehungsweise Mortalität vorliegen. Eine kürzlich in den USA begonnene Studie (CONFIRM) schließt Personen mit positiver Familienanamnese für Darmkrebs generell aus [81].

5.7.6 Resultierender Studienpool für Teilziel D

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten keine relevanten Studien identifiziert werden.

3 Studien, die über die bibliografische Recherche beziehungsweise über die Suche in Studienregistern identifiziert wurden, könnten gegebenenfalls für die Nutzenbewertung relevant sein, jedoch enthalten die identifizierten Dokumente keine relevanten Ergebnisse.

Die Studie von Eisinger et al. 2001 [73] ist eine randomisiert kontrollierte Studie zur Darmkrebsfrüherkennung mittels Koloskopie bei Personen mit familiär erhöhtem Risiko, an Darmkrebs zu erkranken. Im Rahmen dieser multizentrischen Studie, die an 37 Zentren in Frankreich durchgeführt wurde, wurden mittels Interview Personen zwischen 18 und 70 Jahren identifiziert, die entweder 1 Verwandten ersten Grades besaßen, der im Alter von unter 50 Jahren an Darmkrebs erkrankt war, oder 2 Verwandte ersten Grades, bei denen – unabhängig vom Alter – Darmkrebs diagnostiziert wurde. Es wurden ausschließlich Personen in die Studie eingeschlossen, die sich entweder noch keiner Koloskopie unterzogen hatten oder bei denen eine vorherige Koloskopie einen Normalbefund ergeben hatte. Ziel der Studie ist ein Vergleich der Akzeptanz, der Compliance beim Folgescreening sowie der Inzidenz von Neoplasien bei 2 verschiedenen Screeningintervallen (2 oder 5 Jahre). Eine Autorenanfrage bestätigte die Rechercheergebnisse dahin gehend, dass bisher noch keine Ergebnisauswertungen zu dieser Studie publiziert worden sind.

Die randomisiert kontrollierte Studie von Quintero et al. mit dem Studienakronym COLONFAM (Colorectal Cancer Screening in Familiar-Risk Population: Immunochemical Fecal Occult Blood Testing Versus Colonoscopy) [72] wird derzeit in Spanien durchgeführt. Im Rahmen der Studie soll die Effektivität von 2 verschiedenen Screeningmaßnahmen (Koloskopie und immunologischer FOBT) bei Personen mit einem familiär erhöhten Risiko für ein kolorektales Karzinom miteinander verglichen werden. Die Studienteilnehmer wurden zwischen 2006 und 2009 durch die Befragung von an KRK erkrankten Personen rekrutiert. Eingeschlossen wurden dabei ausschließlich Verwandte ersten Grades im Alter zwischen 40 und 75 Jahren mit negativer Eigenanamnese. Auch hier bestätigte eine Autorenanfrage, dass noch keine Veröffentlichungen zu Ergebnisauswertungen vorliegen.

Derzeit wird eine randomisiert kontrollierte Studie von van der Meulen-de Jong et al. mit dem Akronym FACTS (FAmilial ColorecTal cancer Surveillance study) [82] in den Niederlanden durchgeführt. Zwischen 2002 und 2007 wurden asymptomatische Personen im Alter von 45

bis 65 Jahren in die multizentrische Studie eingeschlossen, die entweder 1 Verwandten ersten Grades besaßen, der im Alter von unter 50 Jahren an Darmkrebs erkrankt war, oder 2 Verwandte ersten Grades, bei denen – unabhängig vom Alter – Darmkrebs diagnostiziert wurde. Die Familienanamnese wurde mittels Fragebogen erhoben und im Nachgang verifiziert. Ziel der Studie ist es, den Effekt von Surveillance bei Personen mit familiär gehäuftem Auftreten von nicht hereditär bedingten Darmkrebserkrankungen zu untersuchen, Risikofaktoren für Adenome zu identifizieren sowie das optimale Surveillance-Intervall (3 oder 6 Jahre) für diese Personengruppe zu bestimmen. Aufgrund der Aktualität der Studie und des gewählten Untersuchungsintervalls von 6 Jahren kann es derzeit noch keine Ergebnisse zu einer für diesen Bericht relevanten Fragestellung geben.

Somit konnten diese Studien nicht in die Bewertung eingeschlossen werden. Es ist offen, ob diese Studien separate Auswertungen für die Gruppe der Personen unter 55 Jahren liefern werden.

5.8 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien für Teilziele C und D

Entfällt, da keine Studien für die Datenextraktion berücksichtigt werden konnten.

5.9 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für Teilziele C und D

Entfällt, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden konnten.

5.9.1 Zusammenfassung der Beleglage für Teilziele C und D

Für Teilziel C konnten mittels systematischer Recherche in bibliografischen Datenbanken sowie in weiteren Suchquellen (systematische Übersichten, öffentlich zugängliche Studienregister und durch den G-BA übermittelte Unterlagen) keine Studien für die Nutzenbewertung identifiziert werden.

Für Teilziel D konnten mittels systematischer Recherche in bibliografischen Datenbanken sowie in weiteren Suchquellen (systematische Übersichten, öffentlich zugängliche Studienregister und durch den G-BA übermittelte Unterlagen) keine Studien für die Nutzenbewertung identifiziert werden. Es wurden 3 Studien identifiziert, die möglicherweise bei einer Nutzenbewertung berücksichtigt werden könnten, sobald die Studiendaten veröffentlicht sind beziehungsweise öffentlich zugänglich gemacht werden. Es ist allerdings unklar, wann hierzu Ergebnispublikationen vorliegen werden und ob diese separate Auswertungen für die Gruppe der Personen unter 55 Jahren enthalten werden.

6 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war eine Bewertung des patientenrelevanten Nutzens einer Darmkrebsfrüherkennungsuntersuchung für Personen unter 55 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko, wobei hereditäre Erkrankungsformen ausgeschlossen waren.

Die Fragestellung des Berichts wurde in mehrere Teilziele aufgegliedert. Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den verschiedenen Teilzielen diskutiert und eingeordnet, bevor die Ergebnisse des Berichts in der Gesamtschau gewürdigt werden.

Teilziel A: Bestimmung des Erkrankungsrisikos bei positiver Familienanamnese

Die erste Fragestellung des Berichts wurde von der Überlegung geleitet, dass die Einführung eines modifizierten Screenings für Personen mit positiver Familienanamnese nur dann sinnvoll wäre, wenn diese Personengruppe im Vergleich zur Normalbevölkerung ein erhöhtes Risiko aufweist, an Darmkrebs zu erkranken.

Studienpool und Qualität der Daten

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden 15 Publikationen identifiziert, die Daten zu 9 Studien berichteten, die den Einschlusskriterien entsprachen. Hiervon konnten 2 Studien (4 Publikationen) nicht in die Bewertung eingehen, da die Berichtsqualität nicht ausreichte, um die Daten sicher auswerten und interpretieren zu können. Somit konnten insgesamt 7 Studien (2 Kohortenstudien und 5 Fall-Kontroll-Studien) in die Bewertung eingehen, die Ergebnisse für Personen unter 55 Jahren berichteten.

Im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten, die sich mit ähnlichen Fragestellungen beschäftigen (siehe unten), war der herangezogene Studienpool deutlich kleiner, da der vorliegende Bericht auf Personen unter 55 Jahren fokussierte. Wie im Berichtsplan vorab definiert, sollten Kohortenstudien, eingebettete Fall-Kontroll-Studien und Fall-Kontroll-Studien eingeschlossen werden. Dabei war – angesichts der Anfälligkeit für systematische Verzerrungen von Beobachtungsstudien – im Berichtsplan als Einschlusskriterium festgelegt worden, dass Studien relevante Störgrößen erkennbar berücksichtigen mussten. Dieses Kriterium wurde bei der Berichtserstellung in der Weise operationalisiert, dass solche Studien ausgeschlossen wurden, bei denen in den relevanten Analysen nicht für mindestens 3 Störgrößen (ohne Spezifikation, welche dies sein müssten) erkennbar adjustiert wurde.

Den so eingeschlossenen Beobachtungsstudien bleibt trotz dieser Anforderungen an die Störgrößenberücksichtigung eine Anfälligkeit für verschiedene Arten der systematischen Verzerrung (Bias) inhärent. Dies gilt insbesondere für die Fall-Kontroll-Studien, in denen beispielsweise die retrospektive Erfassung der Familienanamnese zu einer Überschätzung des Zusammenhangs führen kann, wenn Personen mit Darmkrebs (Fälle) sich eher an erkrankte Verwandte erinnern als gesunde Kontrollpersonen (sogenannter Recall Bias).

Auch die Auswahl der Population in den eingeschlossenen Studien könnte dazu führen, dass ein Zusammenhang eher überschätzt wird: Nur in 3 Studien (Fuchs 1994 [54], Kune 1989 [61], Slattery 2003 [53]) wurden Personen mit familiärer adenomatöser Polyposis ausgeschlossen. Ein Ausschluss von Personen mit HNPCC erfolgte in keiner der eingeschlossenen Studien. Auch wenn die Personengruppe mit hereditären Krebssyndromen nur einen geringen Anteil an den Darmkrebserkrankungen ausmacht, so könnte dies zu einer Überschätzung eines tatsächlichen Zusammenhangs zwischen einer positiven Familienanamnese und dem Erkrankungsrisiko für Personen mit sporadischem familiärem Darmkrebs führen. Dies träfe insbesondere auf die jüngeren Altersgruppen zu, in denen zu erwarten wäre, dass der Anteil der Personen mit hereditären Erkrankungsformen unter den Darmkrebspatienten wegen des jüngeren Manifestationsalters (vgl. [12]) relativ betrachtet höher ist als in älteren Altersgruppen.

Ergebnisse zum Erkrankungsrisiko

Die Gesamtschau der eingeschlossenen Studien 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.

Die eingeschlossenen Studien lieferten keine Daten zu der Frage, wie hoch bei Personen der Normalbevölkerung unter 55 Jahren mit positiver Familienanamnese das Risiko ist, an Darmkrebs zu versterben, im Vergleich zu Personen ohne positive Familienanamnese.

Die Datenlage für Personen unter 55 Jahren ließ kaum Aussagen bezüglich des Erkrankungsrisikos für unterschiedliche Definitionen von Risikogruppen zu. Die Ergebnisse einzelner Studien deuteten jedoch darauf hin, dass in der Personengruppe der unter 55-Jährigen das Ausmaß der Risikoerhöhung im Vergleich zu Personen ohne positive Familienanamnese bei jüngeren Personen und bei solchen Personen, deren Eltern bereits in jungem Alter erkrankten, größer ist. Das Ergebnis spricht dafür, dass mit zunehmendem Alter der Anteil der sporadischen Darmkrebsfälle steigt, bei denen eine familiäre Anfälligkeit offenbar nur eine untergeordnete Rolle spielt. So ergab die Studie von Fuchs 1994 [54] in den verschiedenen Altersstrata der unter 55-Jährigen (30 bis 44, 45 bis 49, 50 bis 54) jeweils deutliche, mit zunehmendem Alter aber abnehmende Erhöhungen des relativen Erkrankungsrisikos von Personen mit gegenüber Personen ohne eine positive Familienanamnese. Generell ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen, dass die Studien jeweils Daten dazu lieferten, um wie viel das Risiko, an Darmkrebs zu erkranken, im Vergleich zu jeweils gleichaltrigen Personen ohne positive Familienanamnese erhöht ist. Für die Abschätzung des absoluten Risikos in einem bestimmten Alter ist daher jeweils das Erkrankungsrisiko der Gesamtbevölkerung zu berücksichtigen, das in jungen Jahren deutlich niedriger ist als in späteren Lebensphasen.

Auf Grundlage der statistischen Assoziation zwischen Familienanamnese und Erkrankungsinzidenz können keine Aussagen darüber gemacht werden, inwieweit der Zusammenhang

durch genetische Faktoren, durch eine von Familienmitgliedern geteilte Umwelt beziehungsweise ähnliche Lebensstile oder durch eine Interaktion der verschiedenen Aspekte verursacht wird (vgl. [10,11]). Für die Interpretation der Ergebnisse spielen die verschiedenen ätiologischen Mechanismen einer familiären Häufung von Darmkrebs letztendlich aber auch nur eine untergeordnete Rolle, weil primär das Auftreten der Erkrankung an sich, nicht aber seine Ursachen für die Sinnhaftigkeit einer Screeningmaßnahme zu berücksichtigen sind.

Gemäß der im Berichtsplan spezifizierten Methodik wurde im vorliegenden Bericht als prognostisches Merkmal das Vorliegen beziehungsweise Nichtvorliegen einer positiven Familienanamnese bezüglich Darmkrebs, nicht jedoch bezüglich adenomatöser Polypen untersucht. Eine kürzlich veröffentlichte systematische Übersicht [83] kam zu dem Schluss, dass die meisten Studien, die bisher in Leitlinien und anderen systematischen Übersichten [10,11] zu dieser Fragestellung herangezogen wurden, eher untersuchten, ob eine Person ein erhöhtes Risiko für Adenome aufweist, wenn seine oder ihre Verwandten an Darmkrebs erkrankt waren. Die umgekehrte Fragestellung, also ob eine Person ein erhöhtes Risiko für Darmkrebs aufweist, wenn in der Verwandtschaft Adenome festgestellt wurden, ist dagegen kaum beforscht worden. Lediglich 2 Querschnittstudien (eine davon aus Japan) konnten von den Autoren als tatsächlich relevant für die Fragestellung identifiziert werden; diese wiesen jedoch nach deren Angaben schwerwiegende methodische Limitationen auf. Daraus lässt sich ableiten, dass eine Betrachtung des Zusammenhangs zwischen dem Auftreten von Darmkrebs und dem Vorliegen von Adenomen in der Familie vermutlich keine belastbaren Schlussfolgerungen zugelassen hätte.

Ergebnisse und Schlussfolgerungen anderer systematischer Übersichten

Im Rahmen der Recherche wurden mehrere systematische Übersichten identifiziert, die ähnliche Fragestellungen untersuchten (siehe Anhang C). Hinsichtlich der methodischen Vorgehensweise kommen die Arbeiten von Johns 2001 [10], Baglietto 2006 [68] und Butterworth 2006 [11] dem vorliegenden Bericht am nächsten, allerdings fokussierte keine dieser systematischen Übersichten auf Personen unter 55 Jahren. Die Arbeit von Waldmann et al. [84,85] bezog sich explizit auf die Zielgruppe der unter 55-Jährigen und verwendete für die Ermittlung des relativen Erkrankungsrisikos sowohl die 3 genannten systematischen als auch narrative Übersichtsarbeiten und weitere Primärstudien.

Zwischen dem vorliegenden Bericht und diesen Reviews bestehen Unterschiede im Pool der ausgewerteten Studien – beispielsweise wurden im vorliegenden Bericht höhere Anforderungen an die Berücksichtigung von Störgrößen gestellt und es wurden keine Studien aus nicht westlichen Industrienationen eingeschlossen. Dennoch sind die Ergebnisse vergleichbar.

In den Übersichten wurden relative Risiken über alle Altersgruppen hinweg zwischen 2,2 (95 %-KI: [2,1; 2,4]) [11] und 2,3 (95 %-KI: [1,9; 2,7]) [68] ermittelt bei (mindestens) einem Verwandten mit KRK.

Sowohl Butterworth [11] als auch Baglietto [68] berichteten einen Zusammenhang zwischen der Risikoerhöhung aufgrund einer positiven Familienanamnese und dem Alter der Person unter Risiko: So ermittelten Butterworth et al. ein relatives Risiko bei Personen unter 50 Jahren von 3,2 (95 %-KI: [2,4; 4,3]) im Vergleich zu einem relativen Risiko bei Personen ab 50 Jahren von 1,9 (95 %-KI: [1,6; 2,3]). Im Rahmen einer Meta-Regression berechneten Baglietto et al. den Risikozusammenhang zu verschiedenen Alterszeitpunkten und berichteten so ein mittleres relatives Risiko für das Alter von 40, 50, 60 und 70 Jahren von 3,7 (95 %-KI: [2,7; 5,1]), 2,8 (95 %-KI: [2,2; 3,7]), 2,1 (95 %-KI: [1,6; 2,7]) und 1,6 (95 %-KI: [1,2; 2,1]). Waldmann et al. kommen auf der Grundlage der systematischen Übersichten von Baglietto und Butterworth sowie ausgewählter weiterer Primärstudien zu einem vergleichbaren Ergebnis [84].

Die Autoren dieser Übersichten betrachteten ebenfalls die Bedeutung der verschiedenen Definitionen von Risikogruppen; dies erfolgte im Unterschied zum vorliegenden Bericht über alle Altersgruppen hinweg und somit auf einer breiteren Datenbasis. Die auf diese Weise ermittelten Ergebnisse stehen jedoch nicht im Widerspruch zu den Ergebnissen des vorliegenden Berichts für die Gruppe der Personen unter 55 Jahren. Alle Reviews [10,11,68,84] kommen zu dem Ergebnis, dass die relative Risikoerhöhung mit der Anzahl der erkrankten Verwandten ansteigt. Wie auch im vorliegenden Bericht ergaben sich keine Unterschiede im Risikozusammenhang zwischen Männern und Frauen [10,11,68]. Die ermittelten Risikozusammenhänge waren für Kolonkarzinome jeweils numerisch höher als für Rektumkarzinome, wobei sich in keinem der Reviews ein statistisch signifikanter Unterschied fand [10,11,68]. Die Übersichten lieferten numerisch höhere Schätzer für die Risikoerhöhung, wenn ein Geschwisterteil erkrankt war, im Vergleich dazu, wenn ein Elternteil erkrankt war [10,11,68]. Allerdings war dieser Unterschied nicht in allen Arbeiten statistisch abgesichert und die ätiologische Bedeutung dieses möglichen Zusammenhangs noch nicht abschließend geklärt [68]. 2 der Reviews machten zudem Aussagen über die Bedeutung des Alters der erkrankten Verwandten zum Diagnosezeitpunkt. Johns et al. 2001 berichteten für diesen Vergleich auf der Grundlage von 7 Studien einen inversen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Risikoerhöhung und dem Erkrankungsalter der Verwandten [10]. Allerdings stratifizierten 3 der Studien, die Johns et al. heranziehen, bei genauerer Betrachtung die Risikoerhöhung nicht in Abhängigkeit vom Alter der Verwandten zum Diagnosezeitpunkt, sondern in Abhängigkeit vom Alter der Personen unter Risiko (vgl. [86]). Butterworth et al. berichteten über alle Altersgruppen der Personen unter Risiko hinweg höhere gepoolte Schätzer für die Risikoerhöhung, wenn Verwandte unter 50 Jahren erkrankt waren, im Vergleich dazu, wenn Verwandte ab 50 Jahren erkrankt waren; dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant [11].

Teilziel B: Bewertung der diagnostischen Güte anamnestischer Instrumente

Voraussetzung dafür, Personen mit erhöhtem Risiko aufgrund einer positiven Familienanamnese ein modifiziertes Screening anbieten zu können, ist, dass diese Personengruppe mit angemessener Zuverlässigkeit innerhalb der Normalbevölkerung identifiziert werden kann.

Dafür können zum Beispiel anamnestische Instrumente wie Fragebögen oder Interviews zum Einsatz kommen. Die zweite Fragestellung des Berichts untersuchte deshalb, wie zuverlässig (d. h. 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.

Studienpool und Qualität der Daten

Zu der Frage, welche diagnostische Güte anamnestische Instrumente zur Feststellung einer positiven Familienanamnese für Darmkrebs aufweisen, wurden lediglich 2 Studien identifiziert, die den vorab definierten Einschlusskriterien entsprachen. Von diesen lieferte keine Studie separate Ergebnisse für Personen unter 55 Jahren.

Wie bereits im Berichtsplan festgelegt, wurden lediglich solche Studien eingeschlossen, in denen die Studienteilnehmer den potenziellen Teilnehmern eines bevölkerungsweiten Screenings weitgehend entsprachen. Die Rationale hierfür war, dass eine Untersuchung an Personen, die sich bereits intensiver mit der Thematik familiärer Krebserkrankungen auseinandergesetzt haben, möglicherweise andere Ergebnisse zur diagnostischen Güte liefern würden, als sie sich tatsächlich im Rahmen eines Screenings zeigen würden. Deswegen wurden Studien ausgeschlossen, die nicht dieses Kriterium „Normalbevölkerung“ erfüllten, weil die Studienteilnehmer beispielsweise selbst von KRK oder anderen Krebserkrankungen betroffen waren, weil sie bereits eine Hochrisikogruppe darstellten, die gezielt eine Einrichtung für die Beratung bei familiärem KRK aufsuchten, oder bereits eine diagnostische Koloskopie erhalten hatten. Außerdem mussten Studien ausgeschlossen werden, wenn ausschließlich solche Personen betrachtet wurden, die Verwandte mit KRK hatten, und nicht auch – entsprechend der Normalbevölkerung – solche Personen, die keine erkrankten Verwandten hatten.

Wie im Berichtsplan definiert, musste das Prüfinstrument zur Feststellung der Familienanamnese für Darmkrebs dienen. Außerdem mussten die Studien Daten zur Güte, mit der diese Feststellung der Familienanamnese gelingt, berichten. Einige Studien konnten nicht eingeschlossen werden, weil sie lediglich dazu Aussagen machten, welcher Anteil der Verwandten ersten Grades von den befragten Indexpersonen korrekt als „krank“ oder „gesund“ identifiziert wurde. Damit waren die Angaben zur diagnostischen Güte auf die Einheit der einzelnen Verwandten bezogen. Im Sinne der Fragestellung des vorliegenden Berichts interessierte jedoch ausschließlich, inwiefern Personen, die eine positive Familienanamnese aufweisen, vom Prüfinstrument korrekt identifiziert werden. Die im Sinne des Berichts interessierende Untersuchungseinheit war also die jeweilige Indexperson und nicht die einzelnen Verwandten. Deswegen konnten Studien, in denen die diagnostische Güte lediglich in Bezug auf den Anteil korrekt identifizierter einzelner Verwandter berichtet wurde, nicht in die Analyse eingeschlossen werden.

Von den beiden Studien, die letztlich eingeschlossen werden konnten, wies eine ein niedriges Verzerrungspotenzial (Chang 2006 [71]) und eine ein hohes Verzerrungspotenzial (Kerber

1997 [66]) auf. Bei letzterer Studie war insbesondere problematisch, dass das Register, welches als Referenzstandard diente, nach Angaben der Autoren nicht vollständig war. Die beiden Studien unterschieden sich darüber hinaus deutlich in der Anzahl der ausgewerteten Personen (1223 vs. 206) und damit in der Präzision der ermittelten Schätzer für die diagnostische Güte. Beide Studien untersuchten die diagnostische Güte von Interviews als anamnestische Instrumente.

Ergebnisse zur diagnostischen Güte anamnestischer Instrumente

In der Gesamtschau der beiden eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte von Interviews ergab sich über alle Altersgruppen hinweg eine Spezifität von 94 % beziehungsweise 99 %. Die Sensitivitäten betrugen 53 % und 81 %.

Aus der Sensitivität und Spezifität eines Instruments lassen sich die für die klinische Entscheidungsfindung relevanteren positiven und negativen Vorhersagewerte ableiten. Diese geben Auskunft darüber, wie sicher man sich bei einem positiven Ergebnis sein kann, dass das Merkmal (in diesem Fall eine positive Familienanamnese) tatsächlich vorliegt, beziehungsweise wie sicher man sich bei einem negativen Ergebnis sein kann, dass die untersuchte Person das Merkmal tatsächlich nicht aufweist. Die positiven und negativen Vorhersagewerte sind abhängig von der Prävalenz des Merkmals in der Bevölkerung.

Zur Prävalenz einer positiven Familienanamnese liegen unterschiedliche Schätzungen vor. Die prospektive Kohortenstudie von Fuchs 1994 lieferte für eine Population mit einem mittleren Alter von etwa 50 Jahren eine Prävalenz von knapp 10 % für das Vorliegen von mindestens einem erkrankten Verwandten ersten Grades [54]. Daten aus dem National Health Interview Survey (NHIS) in den USA aus dem Jahr 2000 lieferten altersstratifizierte Prävalenzen bei der gleichen Definition der Familienanamnese. Diese zeigten einen deutlichen Zusammenhang mit dem Alter der befragten Person und stellten sich bei weißen Befragten für die Altersgruppen jeweils folgendermaßen dar: 20 bis 29 Jahre: 0,8 %; 30 bis 39 Jahre: 2,7 %; 40 bis 49 Jahre: 5,9 %; 50 bis 59 Jahre: 7,3 %; 60 bis 69 Jahre: 10,0 %; 70 bis 79 Jahre: 10,3 % [87]. Darüber hinaus variiert die Prävalenz einer positiven Familienanamnese naturgemäß mit der Familiengröße sowie mit der jeweiligen Definition der „positiven Familienanamnese“. So fällt sie bei engeren Definitionen (bspw. dahin gehend, dass der Verwandte vor dem Alter von 45 Jahren erkrankt sein muss) entsprechend niedriger aus als bei einer weiter gefassten Definition [88].

In Tabelle 21 sind zur Veranschaulichung dieses Zusammenhangs beispielhaft für verschiedene Prävalenzannahmen die positiven und negativen Vorhersagewerte dargestellt, die sich ergeben, wenn die Schätzer für die Sensitivität und Spezifität aus der Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial (Chang 2006 [71]) herangezogen werden. Die Darstellung verdeutlicht, dass bei sehr niedrigen Prävalenzen der positive prädiktive Wert eines Tests niedrig ausfällt und die Wahrscheinlichkeit damit hoch ist, dass eine Person fälschlicherweise als Risikoperson klassifiziert wird.

Tabelle 21: Beispielhafte Berechnung positiver und negativer Vorhersagewerte anamnestischer Interviews auf der Grundlage von Chang 2006

Prävalenz	Positiver Vorhersagewert	Negativer Vorhersagewert
1 %	35 %	> 99 %
5 %	74 %	98 %
10 %	85 %	95 %
Berechnungsgrundlage: Sensitivität: 53 %, Spezifität: 99 % (aus Chang 2006 [71])		

Bei der Betrachtung der oben beispielhaft dargestellten prädiktiven Werte ist zu beachten, dass sie auf der in der Studie Chang 2006 beobachteten hohen Spezifität basieren. Eine geringere Spezifität würde den positiv prädiktiven Wert maßgeblich beeinflussen. So ergäbe sich bei einem Instrument mit einer Spezifität von 95 % bei einer Prävalenz von 5 % und einer unveränderten Sensitivität von 53 % statt des in der Tabelle dargestellten Wertes von 74 % lediglich ein positiv prädiktiver Wert von 36 %.

Die beiden in die Bewertung eingeschlossenen Studien lieferten keine separate Auswertung für Personen unter 55 Jahren. Die Autoren gaben aber jeweils an, dass die Daten auf einen Zusammenhang zwischen der diagnostischen Güte und dem Alter der befragten Person hindeuten, und zwar eher in die Richtung, dass bei jüngeren Personen die diagnostische Güte höher ist. Diese Ergebnisse wurden allerdings nur rudimentär berichtet und können deshalb nicht weiter interpretiert werden.

Keine der eingeschlossenen Studien lieferte Daten zur diagnostischen Güte von selbst auszufüllenden Fragebögen (im Unterschied zu einem Interview) hinsichtlich der Familienanamnese, sodass deren diagnostische Güte im Rahmen des vorliegenden Berichts unklar blieb. Ebenso konnten keine Studien zu deutschsprachigen anamnestischen Instrumenten (weder Fragebögen noch Interviews) eingeschlossen werden, sodass deren diagnostische Güte ebenfalls unklar blieb.

Ergebnisse und Schlussfolgerungen anderer systematischer Übersichten

Im Vergleich mit anderen systematischen Übersichten in diesem Themenfeld [89-92] war für den vorliegenden Bericht die Fragestellung präziser definiert. Deswegen wurden in den vorliegenden Bericht weniger Studien eingeschlossen als in diese thematisch verwandten Reviews. Dies betraf beispielsweise Studien an erkrankten Personen oder Studien, die die diagnostische Güte in Hinblick auf einzelne Verwandte ermittelten.

Murff et al. 2004 [91] berichteten für die 3 eingeschlossenen Studien, die Personen ohne eigene Krebserkrankung untersuchten (eine davon war Kerber 1997), Punktschätzer für die Sensitivität von 53 bis 86 % und für die Spezifität von 92 bis 99 %. Auf dieser Basis ermittelten sie über die Studien hinweg positive und negative Likelihood Ratios für die Selbstangaben zum Vorliegen von KRK bei einem Verwandten ersten Grades von 23,0 (95 %-KI: [6,4; 81,0]) und 0,25 (95 %-KI: [0,10; 0,63]). Qureshi et al. berichteten in dem

2009 erschienenen Review für die AHRQ [89] für KRK eine Spezifität von 91 bis 99 % und eine Sensitivität von 33 bis 90 %. In der Übersicht von Katalinic et al. 2009 [85,92] wurde unabhängig vom Erkrankungsstatus der befragten Personen eine Sensitivität von 53 bis 81 % und bei der Befragung gesunder Personen eine Spezifität von 94 bis 99,5 % berichtet. Damit kommen diese systematischen Übersichten zu vergleichbaren Ergebnissen wie der vorliegende Bericht.

Murff et al. 2004 [91] und Qureshi et al. 2009 [89] untersuchten die diagnostische Güte nicht nur in Bezug auf die Familienanamnese für KRK, sondern auch hinsichtlich anderer Krebserkrankungen. Dabei kamen Qureshi et al. zu dem Schluss, dass über alle Krebsarten hinweg die Spezifität jeweils hoch war (Brustkrebs: 91–100 %; Eierstockkrebs: 96–100 %; Prostatakrebs: 93–99 %), während die Sensitivität niedriger war und stärker, je nach Krebsart, variierte (z. B. Brustkrebs: 72–95 %; Eierstockkrebs: 42–83 %; Prostatakrebs: 47 – 79 %). Die Übersicht von Murff et al. 2004 lieferte ähnliche Ergebnisse.

Diagnostische Güte deutschsprachiger Instrumente zur Erhebung der Familienanamnese

Im Rahmen der Informationsbeschaffung waren im Internet frei zugängliche deutschsprachige Fragebögen, die die Familienanamnese bezüglich KRK erfassen, identifiziert worden (vgl. Abschnitt 4.3.4 sowie Anhang E). Dies geschah entweder im Rahmen von Vorabrecherchen oder Recherchen während des Projektverlaufs, die keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben können. Eine Anfrage bei den Organisationen, die diese Fragebögen herausgaben beziehungsweise verwendeten, führte nicht zur Identifikation von Studien, in denen die diagnostische Güte dieser Fragebögen gemäß den Kriterien des vorliegenden Berichts untersucht worden war.

In einer gemeinsamen Studie des Universitätsklinikums Essen, der Essener Betriebskrankenkassen, des BKK-Landesverbandes Nordwest und des BKK Bundesverbandes wurde der Fragebogen „Testen Sie Ihr persönliches Darmkrebsrisiko“ des Netzwerks gegen Darmkrebs e. V. evaluiert [93-95]. Dabei wurden 12 139 BKK-Versicherte im Alter zwischen 30 und 54 Jahren, die selbst nicht an Darmkrebs erkrankt waren, kontaktiert und gebeten, den Fragebogen auszufüllen. 2355 Personen schickten den ausgefüllten Bogen zurück und erfüllten die Einschlusskriterien. Eine Stichprobe von 165 Personen wurde später telefonisch kontaktiert und die Angaben aus dem Fragebogen wurden in diesem telefonischen Interview „überprüft“ (104 dieser Personen nahmen tatsächlich an diesen Interviews teil). Es erfolgte allerdings keine wie für den vorliegenden Bericht geforderte Verifikation der Angaben zur Familienanamnese anhand einer unabhängigen Datenquelle. Damit erfüllte diese Studie nicht die Kriterien für den Einschluss in den vorliegenden Bericht.

Von den Teilnehmern dieser Studie, die den Fragebogen zurückschickten, wurden 16 % (373 Personen) als Personen mit erhöhtem Risiko klassifiziert und erneut angeschrieben (Rücklaufquote: 248 Personen; 66 %). Die Rate war damit höher, als angesichts der oben beschriebenen Daten zur Prävalenz zu erwarten wäre, was möglicherweise auf falsche „Ja“-

Antworten zurückgeht [95]. Es wurde beschrieben, dass bei der telefonisch durchgeführten Überprüfung der Fragebogenangaben die Antworten aufgrund der Möglichkeit der Nachfrage aufseiten der Teilnehmer sowie der Möglichkeit der Erläuterung aufseiten des Interviewers anders ausfielen [94]. So lag der Anteil der Personen, die angaben, dass sie 1 Verwandten ersten Grades mit Darmkrebs hatten, bei der Befragung mittels Fragebogen bei 13 % und bei der telefonischen Nachbefragung nur noch bei 11 % (Anteil der Personen mit 1 Verwandten ersten Grades mit Darmpolyp: 4 % vs. 5 %; Anteil der Personen mit mindestens 3 Verwandten ersten Grades mit Darm-, Magen- oder Gebärmutterkrebs: 6 % vs. 5 %). Augenfällig war zudem, dass sich der Anteil der Personen, die die Frage nach Verwandten mit Darmpolypen mit „Weiß nicht“ beantwortete, von 19 % auf 4 % verringerte. Die Autoren vermuten, dass die Befragten zwischen den Erhebungszeitpunkten mit ihren Verwandten darüber kommuniziert hatten. Aufgrund von Rückmeldungen der Teilnehmer zogen die Autoren als mögliche Erklärung für diskrepante Ergebnisse zwischen beiden Befragungen in Betracht, dass die Formulierung der Frage nicht klar genug gewesen sei und Personen ohne medizinisches Vorwissen überfordern könne. So hätten manche Teilnehmer offensichtlich nicht zwischen erstgradigen und anderen Verwandten unterschieden oder die Alterseinschränkungen nicht berücksichtigt [94,95]. Die Autoren berichteten, dass der Fragebogen anschließend entsprechend überarbeitet wurde. Weiterhin wiesen die Autoren darauf hin, dass nur 5 % der 248 Teilnehmer den Fragebogen weiterempfohlen hätten. Sie interpretierten dies als einen weiteren Hinweis, dass sich der Fragebogen möglicherweise nur bedingt zu einem Einsatz außerhalb der ärztlichen Praxis eigne, und wiesen darauf hin, dass das Ausfüllen des Fragebogens allein zu Missverständnissen und Fehlklassifikationen führen und die Anamnese mittels ärztlichem Gespräch nicht ersetzen könne [94,95].

Darüber hinaus wurde in der Studie erhoben, wie die Personen auf die Information, ein erhöhtes Risiko zu haben, reagierten. 32 % der Antwortenden reagierten mit negativen Gefühlen („worried“, „frightened“, „afraid“), 32 % reagierten ruhig / gelassen und 44 % gaben an, die Rückmeldung zu ihrem Risiko hätte eine bereits bestehende Vermutung bestätigt [94,95].

In Kooperation mit der Felix Burda Stiftung und dem Netzwerk gegen Darmkrebs e. V. ist kürzlich an der Ludwig-Maximilians-Universität München eine Studie mit dem Titel „Familien schützen und stärken – Umgang mit familiärem Darmkrebs“ angelaufen, in deren Rahmen auch der Fragebogen dieser Organisationen validiert werden soll. Allerdings scheint diese geplante Validierung auf bereits erkrankten Personen als Studienteilnehmern zu beruhen [96]. Damit wären Ergebnisse dieser Studie für die im vorliegenden Bericht bearbeitete Fragestellung nicht relevant.

Teilziele C und D: Vergleichende Nutzenbewertung umfassender Screeningstrategien unter Einbeziehung anamnestischer Instrumente beziehungsweise vergleichende Nutzenbewertung verschiedener Screeningmaßnahmen im Rahmen einer Screeningstrategie bei Personen mit erhöhtem Risiko aufgrund einer positiven Familienanamnese

Im Rahmen von Teilziel C sollte die Frage beantwortet werden, welchen Nutzen eine Screeningstrategie hat, bei der innerhalb der Normalbevölkerung bei Personen 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 interessierte auch, ob sich unterschiedliche Screeningstrategien (z. B. durch den Einsatz unterschiedlicher Anamnese-instrumente) in ihrem Nutzen unterscheiden.

Für den Fall, dass sich zu Teilziel C keine Studien finden ließen, sollte untersucht werden, welchen Nutzen verschiedene Maßnahmen im Rahmen eines modifizierten Screenings für Personen haben, bei denen bereits ein erhöhtes Risiko aufgrund einer positiven Familien-anamnese festgestellt worden ist. Dies bezog sich auf unterschiedliche Screeningmaßnahmen (insbesondere Koloskopie und FOBT), aber auch auf andere mögliche Unterschiede in den Screeningstrategien (z. B. verschiedene Zeitabstände zwischen den Untersuchungen).

Sowohl für Teilziel C als auch für Teilziel D war nach randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) und nach eindeutig prospektiven, jedoch nicht randomisierten Interventionsstudien mit zeitlich parallelen Kontrollgruppen und adäquater Berücksichtigung einer möglichen Strukturungleichheit der Beobachtungsgruppen (CCTs) gesucht worden, da für die Einführung bevölkerungsweiter Screenings üblicherweise Evidenz mit hoher Ergebnis-sicherheit gefordert wird [97].

Für Teilziel C wurde, über die bibliografische Recherche hinaus, ein weiterer Zugangsweg verfolgt, um Publikationen zu randomisierten Screeningstudien zu identifizieren, in denen separate Auswertungen zum Effekt des Screenings auf die Mortalität und Morbidität in Abhängigkeit vom Anamneseergebnis (positive Familienanamnese vorliegend versus nicht vorliegend) berichtet worden wären (vgl. Tabelle 24, Anhang G). Theoretisch ließen sich aus diesen Screeningstudien mögliche Wechselwirkungen zwischen dem Anamneseergebnis und dem Screening ableiten. Eine Wechselwirkung läge zum Beispiel dann vor, wenn der Effekt des Screenings bei den Personen mit positiver Familienanamnese größer wäre als bei Personen ohne Familienanamnese. Dies würde bedeuten, dass ein positives Testergebnis (d. h. eine positive Familienanamnese) Personen identifiziert, die von der jeweiligen Screeningmaßnahme besonders profitieren. Zwar ergaben sich für 5 RCTs zu Screeningprogrammen mittels FOBT und Sigmoidoskopie Hinweise, dass die Familienanamnese erhoben worden war; jedoch konnten keine Publikationen mit Auswertungen der Effekte dieser Screeningprogramme in Abhängigkeit vom Testergebnis zur Familienanamnese identifiziert werden. Außerdem untersuchten lediglich 2 dieser Studien Personen unter 55 Jahren: Die Minnesota-Studie zum FOBT [74] und die NORCCAP-Studie

zur Sigmoidoskopie schlossen Personen ab 50 Jahren ein [75]. Die übrigen 3 der 4 Studien zur Sigmoidoskopie (PLCO, UKFSST, SCORE) [76-78] schlossen Personen erst ab 55 Jahren ein und können somit per se keine Informationen über die Effektivität eines solchen Screenings für Personen mit familiärer Vorbelastung unter 55 Jahren liefern. Zur Evaluation der Koloskopie als Screeningmaßnahme laufen derzeit Studien, die auch Personen mit einer positiven Familienanamnese einschließen [79,80], für die jedoch noch keine Ergebnisse zum Effekt auf die Morbidität beziehungsweise Mortalität vorliegen. Eine kürzlich in den USA begonnene Studie (CONFIRM) schließt Personen mit positiver Familienanamnese für Darmkrebs generell aus [81].

Für Teilziel D konnten ebenfalls keine Studien identifiziert werden, die Ergebnisse zum patientenrelevanten Nutzen in Hinblick auf die Mortalität und Morbidität lieferten.

Es wurden noch laufende Studien identifiziert, die generell für die im vorliegenden Bericht bearbeiteten Fragestellungen relevant sein könnten, für die aber derzeit noch keine Ergebnisse vorliegen (vgl. 5.7.6 für detailliertere Informationen). In der randomisierten Studie von Eisinger et al. 2001 [73] sollen bei mittels eines Interviews identifizierten 18- bis 70-jährigen Personen mit familiärem Risiko (Definition: 1 Verwandter ersten Grades unter 50 Jahren erkrankt oder 2 Verwandte ersten Grades unabhängig von deren Alter zum Diagnosezeitpunkt) 2 verschiedene Screeningintervalle (2 versus 5 Jahre) unter anderem in Hinblick auf die Inzidenz von Neoplasien evaluiert werden. Auch bei der derzeit in den Niederlanden laufenden Studie FACTS [82] werden bei Personen zwischen 45 und 65 Jahren mit derselben Definition der Familienanamnese 2 verschiedene Surveillance-Intervalle (3 versus 6 Jahre) miteinander verglichen. In der COLONFAM-Studie [72] werden 40- bis 75-jährige Personen mit positiver Familienanamnese über die an KRK erkrankten Patienten identifiziert und zu den Interventionsgruppen Koloskopie oder iFOBT mit einem Follow-up nach 2 Jahren randomisiert. Keine dieser laufenden Studien enthält eine Kontrollgruppe ohne Screening. Dennoch ließen sich Aussagen über die mögliche Wirkung eines Screenings ableiten, wenn sich ein Effekt im Vergleich der beiden aktiven Vergleichsgruppen zeigen würde.

Insgesamt konnte die Frage nach dem Nutzen und Schaden umfassender Screeningstrategien unter Einbeziehung anamnestischer Instrumente beziehungsweise dem Nutzen und Schaden verschiedener Screeningmaßnahmen bei Personen mit einer positiven Familienanamnese nicht beantwortet werden.

Ergebnisse und Schlussfolgerungen anderer Übersichten und Leitlinien

Obwohl gezeigt werden konnte, dass Personen mit positiver Familienanamnese unter 55 Jahren ein erhöhtes Risiko besitzen, an Darmkrebs zu erkranken, kommen auch andere Übersichten zu dem Schluss, dass es derzeit keine hochwertige Evidenz zu der Fragestellung gibt, ob sich diese Personen einem (ggf. intensivierten) Screening unterziehen sollten und, falls ja, wie dies gestaltet sein sollte. Relevante Aspekte eines solchen modifizierten Screenings beträfen insbesondere die Operationalisierung und Erhebung der positiven

Familienanamnese, das Alter, zu dem das Screening begonnen werden soll, die Wahl der Screeningmaßnahme sowie das Untersuchungsintervall (vgl. folgende Diskussion ausgewählter Leitlinienempfehlungen im Vergleich).

Bereits 1994 befassten sich Brewer et al. [98] unter anderem mit der Fragestellung, ob sich Verwandte von an Darmkrebs erkrankten Personen einem Screening unterziehen sollten. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass es bisher keine Evidenz aus adäquaten Interventionsstudien gebe, die eine Senkung der Mortalität in dieser Population aufgrund eines Screenings zeige. Im Rahmen der systematischen Übersicht von McLeod und Mitgliedern der Canadian Task Force on Preventive Health Care [99] wurde die Wirksamkeit verschiedener Screeningstrategien bei asymptomatischen Personen mit durchschnittlichem und erhöhtem Risiko, an Darmkrebs zu erkranken, untersucht. Die Autoren stellten fest, dass keine ausreichenden wissenschaftlichen Erkenntnisse vorlägen, um Personen mit positiver Familienanamnese ein anderes Screening als das für die Normalbevölkerung zu empfehlen, da es unzureichende Informationen dazu gebe, ob diese Personen von einem intensivierten Screening profitieren würden. Entsprechend wurde auch in einer aktuellen Übersicht, die die Eignung eines Screenings mittels Koloskopie zur Darmkrebsfrüherkennung in Europa untersuchte, bemängelt, dass es keine randomisierten Studien gebe, die sich mit der Fragestellung der Effektivität eines solchen Screenings bei Personen mit einer positiven Familienanamnese in Hinblick auf eine Senkung der Inzidenz und Mortalität befassten [100].

Die offensichtlich mangelnde Evidenz schlägt sich auch in den Empfehlungen internationaler Leitlinien nieder. So basieren die aktuell empfohlenen Maßnahmen zur Früherkennung von Darmkrebs bei Personen mit familiär erhöhtem Risiko maßgeblich auf dem Konsens von Experten. Folglich ist bei einem Vergleich der Leitlinienempfehlungen verschiedener Organisationen eine deutliche Heterogenität zu beobachten [101].

Deutsche Leitlinienempfehlungen

Im Rahmen der deutschen S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ [12] wird Personen, die keiner Risikogruppe in Bezug auf das Auftreten eines kolorektalen Karzinoms angehören (asymptomatische Bevölkerung), ein Screening mittels Koloskopie ab einem Alter von 50 Jahren empfohlen. Die Koloskopie sollte bei unauffälligem Befund nach 10 Jahren wiederholt werden. Für den Fall, dass eine Koloskopie als Screeningmaßnahme vom Patienten abgelehnt wird, kann alternativ alle 5 Jahre eine Sigmoidoskopie und zusätzlich ein jährlicher FOBT oder – falls endoskopische Verfahren grundsätzlich abgelehnt werden – lediglich ein jährlicher FOBT durchgeführt werden. Verwandte ersten Grades von Patienten mit kolorektalem Karzinom sollten sich in einem Lebensalter, das 10 Jahre vor dem Alter des erkrankten Verwandten (sogenannter Indexpatient) zum Zeitpunkt des Auftretens der Erkrankung liegt, beziehungsweise spätestens im Alter von 50 Jahren einer Koloskopie unterziehen und diese bei unauffälligem Befund mindestens alle 10 Jahre wiederholen (Empfehlungsgrad B). Gleiches gilt für Verwandte ersten Grades von Patienten, bei denen kolorektale Adenome vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert wurden (Empfehlungsgrad C).

Ausgewählte internationale Leitlinienempfehlungen im Vergleich

In Tabelle 22 sind die Empfehlungen ausgewählter internationaler Leitlinien einschließlich der deutschen S3-Leitlinie für Personen mit positiver Familienanamnese dargestellt. Sowohl die Operationalisierung einer positiven Anamnese und das Alter, ab dem ein Screening erstmals durchgeführt werden sollte, als auch das Screeningintervall variieren deutlich zwischen den Leitlinien. Dabei ist zu beachten, dass in den meisten Leitlinien keine einfache Definition *einer* positiven Anamnese erfolgt, sondern Empfehlungen nach einer Risikokategorisierung gegeben werden. Im Rahmen der Risikokategorisierung wird (explizit oder eher implizit) beurteilt, ob beziehungsweise wie stark erhöht das Risiko einer Person mit positiver Familienanamnese ist, an Darmkrebs zu erkranken. Sie erfolgt je nach Leitlinie in Abhängigkeit von der Anzahl der erkrankten Verwandten, dem Verwandtschaftsgrad, dem Alter des Verwandten zum Zeitpunkt der Erkrankung sowie der Diagnose (KRK oder adenomatöse Polypen). Damit erfordert die Anwendung dieser Leitlinien zum Teil deutlich differenziertere anamnestische Informationen, als die eingeschlossenen Studien zur Ermittlung der diagnostischen Güte anamnestischer Instrumente zugrunde legten (vgl. Teilziel B).

Die Leitlinien unterscheiden sich hinsichtlich der Operationalisierung der verschiedenen Risikokategorien. Entsprechend finden sich bei einem Vergleich der Leitlinien Unterschiede in der Spezifikation der Personengruppen, für die eine jeweils an das Risiko angepasste Screeningstrategie empfohlen wird. So wird beispielsweise in der deutschen S3-Leitlinie für 2 Personengruppen mit positiver Familienanamnese von einem erhöhten Risiko ausgegangen. Hierbei wird unterschieden, ob in der Verwandtschaft ersten Grades Darmkrebs (die Anzahl der Verwandten und der Alterszeitpunkt bei der Diagnose werden nicht spezifiziert) oder adenomatöse Polypen diagnostiziert wurden. Im Fall von adenomatösen Polypen wird von einer Erhöhung des Erkrankungsrisikos ausgegangen, wenn das Alter des Indexpatienten bei der Diagnosestellung unter 50 Jahren lag. Im Vergleich hierzu erfolgt beispielsweise in der Leitlinie der American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) in Bezug auf Erkrankungsfälle in der Verwandtschaft ersten Grades eine Unterteilung in 4 Personengruppen. So entscheidet hier sowohl der Alterszeitpunkt (< 60 oder ≥ 60 Jahre) als auch die Diagnose an sich (KRK oder adenomatöse Polypen) über die empfohlene Screeningstrategie (zur Bewertung des Vorliegens einer positiven Familienanamnese bezüglich adenomatöser Polypen als prognostisches Merkmal im Rahmen des vorliegenden Berichts siehe S. 97).

Auch wenn alle in Tabelle 22 aufgeführten Leitlinien Personen mit Krankheitsfällen in der Verwandtschaft ersten Grades berücksichtigen, folgt daraus nicht automatisch, dass für diese Personengruppe grundsätzlich eine intensivierte Screeningstrategie empfohlen wird (siehe Empfehlungen der Canadian Task Force on Preventive Health Care [CTFPHC] [102] oder der US Preventive Services Task Force [USPSTF] [103]). In den anderen Leitlinien erfolgt die Entscheidung, ob überhaupt ein intensiviertes Screening durchgeführt werden soll, anhand der bereits beschriebenen differenzierten Risikokategorisierung, die teilweise zu deutlich

unterschiedlichen Ergebnissen führt. So würde beispielsweise einer Person mit einem im Alter von 58 Jahren an Darmkrebs erkrankten Verwandten ersten Grades nicht in allen Leitlinien eine intensivierte Screeningstrategie empfohlen (z. B. Vergleich der Leitlinien der American Gastroenterological Association [AGA] / US Multi-Society Task Force [USMSTF] [104] und des National Health and Medical Research Council [NHMRC] [105] oder der British Society of Gastroenterology [BSG] & Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland [ACPGBI] [88]).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass überwiegend empfohlen wird, Personen mit erhöhtem Darmkrebsrisiko aufgrund einer positiven Familienanamnese bereits zu einem früheren Alterszeitpunkt eine Maßnahme zur Darmkrebsfrüherkennung anzubieten. Unterschiede zwischen den Leitlinien bestehen in der Einschätzung der Risikoerhöhung dieser Personengruppe im Vergleich zu Personen ohne positive Familienanamnese. Für differenzierte Risikokategorisierungen werden in unterschiedlicher Weise die Anzahl der erkrankten Verwandten, der Verwandtschaftsgrad und das Alter des Verwandten bei der Diagnosestellung sowie die Diagnose selbst (KRK oder adenomatöse Polypen) berücksichtigt und davon abhängig der Beginn des Screenings und das Screeningintervall festgelegt.

Personen mit Krankheitsfällen in der Verwandtschaft zweiten und dritten Grades finden lediglich in 4 der 9 hier betrachteten Leitlinien Erwähnung. Dabei kommt es mehrheitlich zu der Einschätzung, dass diese Personen die gleichen Vorsorgemaßnahmen erhalten sollten wie Personen ohne positive Familienanamnese.

In Hinblick auf die Wahl der Screeningmaßnahme im engeren Sinne wird in vielen Leitlinien – anders als für Personen ohne erhöhtes Darmkrebsrisiko, wo die persönliche Präferenz als ausschlaggebend angesehen wird – für Personen mit erhöhtem Risiko größtenteils die Koloskopie empfohlen: Hier herrscht weitgehend Konsens zwischen den Leitlinien, obwohl Ergebnisse aus randomisierten Studien fehlen, die verlässliche Aussagen zum Nutzen und Schaden dieser Maßnahme zur Darmkrebsfrüherkennung ermöglichen und einen Vergleich zur Sigmoidoskopie und zum FOBT als Alternativen erlauben.

Tabelle 22: Screeningempfehlungen ausgewählter internationaler Leitlinien für Personen mit positiver Familienanamnese

Leitlinie	Operationalisierung einer positiven Anamnese (Risikokategorisierung)				Alter bei erstmaliger Durchführung der Screeningmaßnahme	Screeningmaßnahme / Intervall
	Verwandt-schaftsgrad	Anzahl der Verwandten	Alter bei Diagnose	Diagnose		
ACS [106], USA (2001)	1.	nicht spezifiziert	< 60 Jahre	KRK oder Adenome	10 Jahre vor Alterszeitpunkt des Indexpatienten, spätestens mit 40 Jahren	Koloskopie / 5–10 Jahre
	1.	≥ 2	unabhängig			
	1.	1	> 60 Jahre	KRK oder Adenome	wie Personen ohne FH+ (mit 50 Jahren)	wie Personen ohne FH+[a]
	> 1.	nicht spezifiziert	nicht spezifiziert			
CTFPHC [102], Kanada (2001)	1.	1 oder 2	nicht spezifiziert	KRK oder Adenome	wie Personen ohne FH+ (> 50 Jahre)	wie Personen ohne FH+[b]
AGA / USMSTF on Colorectal Cancer [104], USA (2003)	1.	≥ 2	nicht spezifiziert	KRK[c]	10 Jahre vor Alterszeitpunkt des Indexpatienten, spätestens mit 40 Jahren	Koloskopie / 5 Jahre
	1.	1	< 60 Jahre	KRK oder Adenome		
	1.	1	≥ 60 Jahre	KRK oder Adenome	mit 40 Jahren	wie Personen ohne FH+[d]
	2.	2	nicht spezifiziert	KRK		
	2.	1	nicht spezifiziert	KRK	wie Personen ohne FH+ (mit 50 Jahren)	wie Personen ohne FH+[d]
	3.	nicht spezifiziert				
ASGE [107], USA (2006)	1.	1	< 60 Jahre	KRK	10 Jahre vor Alterszeitpunkt des Indexpatienten, spätestens mit 40 Jahren	Koloskopie / 3–5 Jahre
	1.	1	≥ 60 Jahre	KRK		Koloskopie / 10 Jahre
	1.	1	< 60 Jahre	Adenome	10 Jahre vor Alterszeitpunkt des Indexpatienten, spätestens mit 40 Jahren	Koloskopie / 5 Jahre
	1.	1	> 60 Jahre	Adenome	Zeitpunkt derzeit nicht festgelegt; sollte individuell bestimmt werden	Koloskopie / wie Personen ohne FH+ (10 Jahre)
	2. oder 3.	1	nicht spezifiziert	KRK oder Adenome	wie Personen ohne FH+ (mit 50 Jahren)	wie Personen ohne FH+[e]

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Screeningempfehlungen ausgewählter internationaler Leitlinien für Personen mit positiver Familienanamnese (Fortsetzung)

Leitlinie	**Operationalisierung einer positiven Anamnese (Risikokategorisierung)**				**Alter bei erstmaliger Durchführung der Screeningmaßnahme**	**Screeningmaßnahme / Intervall**
	Verwandt-schaftsgrad	**Anzahl der Verwandten**	**Alter bei Diagnose**	**Diagnose**		
NHMRC [105], Australien (2008)	1. oder 2.	1	≥ 55 Jahre	KRK	wie Personen ohne FH+ (mit 50 Jahren)	wie Personen ohne FH+[f]
	nicht spezifiziert	2 (jeweils 1 väterlicher- u. mütterlicherseits)				
	1.	1	< 55 Jahre	KRK	10 Jahre vor Alterszeitpunkt des Indexpatienten, spätestens mit 50 Jahren	Koloskopie / 5 Jahre
	1.	2	nicht spezifiziert			
	je 1 Verwandter 1. u. 2. Grades auf einer Seite der Familie					
	≥ 3 Verwandte 1. Grades oder Kombination aus Verwandten 1. u. 2. Grades auf einer Seite der Familie		nicht spezifiziert	KRK	nicht spezifiziert	Überweisung zum Facharzt zur Planung einer angemessenen Surveillance-Strategie
	1. od. 2.	≥ 2 (auf einer Seite der Familie)	< 50 Jahre	KRK		
S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ [12], Deutschland (2008)[g]	1.	nicht spezifiziert	nicht spezifiziert	KRK	10 Jahre vor Alterszeitpunkt des Indexpatienten, spätestens mit 50 Jahren	Koloskopie / maximal 10 Jahre
	1.	nicht spezifiziert	< 50 Jahre	Adenome	10 Jahre vor Alterszeitpunkt des Indexpatienten	Koloskopie / maximal 10 Jahre
USPSTF [103], USA (2008)	1.	nicht spezifiziert	nicht spezifiziert	KRK oder Adenome	wie Personen ohne FH+ (mit 50 Jahren) – bei mehreren Verwandten 1. Grades oder Auftreten der Krankheit in jüngeren Jahren früherer Beginn des Screenings möglicherweise angemessen	wie Personen ohne FH+[h]

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Screeningempfehlungen ausgewählter internationaler Leitlinien für Personen mit positiver Familienanamnese (Fortsetzung)

Leitlinie	Operationalisierung einer positiven Anamnese (Risikokategorisierung)				Alter bei erstmaliger Durchführung der Screeningmaßnahme	Screeningmaßnahme / Intervall
	Verwandt-schaftsgrad	Anzahl der Verwandten	Alter bei Diagnose	Diagnose		
BSG & ACPGBI [88], Großbritannien (2010)	1.	1	< 50 Jahre	KRK	mit 55 Jahren	Koloskopie / einmalig
	1.	2	≥ 60 Jahre			
	3 Verwandte, die untereinander 1. Grades verwandt sind, und davon mind. 1 direkt Verwandter 1. Grades		≥ 50 Jahre	KRK	mit 50 Jahren	Koloskopie / 5 Jahre außerdem: human-genetische Beratung wird empfohlen
	2 Verwandte, die untereinander 1. Grades verwandt sind, und davon mind. 1 direkt Verwandter 1. Grades		im Durchschnitt < 60 Jahre	KRK		
	Personen mit geringerer FH+			KRK	kein Screening	
European Guidelines [108], EU (2010)	nicht spezifiziert			KRK	Bei Nichtvorliegen hereditärer Syndrome und falls keine spezifischen Surveillance-Protokolle zur Verfügung stehen sollten Personen mit FH+ nicht von Screeningmaßnahmen für die Normalbevölkerung ausgeschlossen werden[i].	

ACS: American Cancer Society, ACPGBI: Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland, AGA: American Gastroenterological Association, ASGE: American Society for Gastrointestinal Endoscopy, BSG: British Society of Gastroenterology, CTFPHC: Canadian Task Force on Preventive Health Care, EU: European Union, FH+: positive Familienanamnese, FOBT: fäkaler Okkultbluttest, KRK: kolorektales Karzinom, NHMRC: National Health and Medical Research Council, USA: United States of America, USMSTF: US Multi-Society Task Force, USPSTF: US Preventive Services Task Force

a: FOBT (jährlich), flexible Sigmoidoskopie (5 Jahre), kombiniert FOBT (jährlich) und flexible Sigmoidoskopie (5 Jahre), Double Contrast Barium Enema (5 Jahre), Koloskopie (10 Jahre)
b: FOBT (jährlich oder alle 2 Jahre), flexible Sigmoidoskopie (Intervall nicht spezifiziert)
c: nicht einheitlich beschrieben – vgl. Fußnote zu Abbildung 1 (Adenome oder KRK), Tabelle 3 (KRK) und Empfehlungen auf Seite 549 (KRK) in [104]
d: FOBT (jährlich), flexible Sigmoidoskopie (5 Jahre), kombiniert FOBT (jährlich, als Erstes) und flexible Sigmoidoskopie (5 Jahre), Koloskopie (10 Jahre)
e: vorzugsweise Koloskopie (10 Jahre); alternativ: FOBT (jährlich), flexible Sigmoidoskopie (5 Jahre), kombiniert FOBT (jährlich) und flexible Sigmoidoskopie (5 Jahre)
f: FOBT (mindestens alle 2 Jahre)
g: Die Leitlinie (gültig bis 30.09.2012) befindet sich derzeit in Überarbeitung.
h: FOBT (jährlich), kombiniert flexible Sigmoidoskopie (5 Jahre) und FOBT (alle 3 Jahre), Koloskopie (alle 10 Jahre)
i: Die Screeningempfehlungen in der aktuellen Ausgabe der Leitlinie wurden mit Blick auf die Normalbevölkerung entwickelt. Es wurde kein Versuch unternommen, spezifische Screeningempfehlungen für Personen mit FH+ zu entwickeln. Der mögliche Nutzen und Schaden solcher Empfehlungen wird eventuell in der nächsten Ausgabe im Detail betrachtet werden.

Gesamtschau und Einordnung der Ergebnisse des Berichts

In Deutschland ist im Rahmen der Krebsfrüherkennungsrichtlinien der FOBT ab 50 und die Koloskopie ab 55 Jahren Bestandteil des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung [32]. Für Personen mit einer familiären Vorbelastung, bei der es sich nicht um hereditäre Erkrankungen handelt, sind derzeit im Rahmen der GKV keine Ausnahmen von dieser Regelung vorgesehen, auch wenn einzelne Krankenkassen im Rahmen von Verträgen zur integrierten Versorgung ihren Mitgliedern entsprechende Angebote machen [109].

Der vorliegende Bericht zeigt, dass Personen unter 55 Jahren mit einer positiven Familienanamnese für Darmkrebs ein etwa 1,7- bis 4,1-fach erhöhtes Risiko haben, selbst an Darmkrebs zu erkranken, im Vergleich zu Personen ohne eine solche Familienanamnese. Die Ergebnisse einzelner Studien deuten darauf hin, dass Personen mit einer positiven Familienanamnese nicht nur häufiger, sondern auch früher im Leben als Personen ohne familiäre Vorbelastung erkranken.

Mithilfe von weiteren Daten zu verschiedenen bevölkerungsbezogenen Variablen lässt sich schätzen, wann Personen mit einer positiven Familienanamnese das gleiche absolute Erkrankungsrisiko erreichen wie die Normalbevölkerung zu dem Alter, in dem derzeit Screeningmaßnahmen angeboten werden. Brenner et al. 2008 ermittelten auf der Basis US-amerikanischer Daten zur Prävalenz eine Vorverlagerung des Risikos bei Männern und Frauen um etwa 9 bis 11 Jahre; bei Verwendung der unteren beziehungsweise oberen Grenzen der Konfidenzintervalle lag die Risikovorverlagerung zwischen 6 und 14 Jahren [86]. Die im Bericht ermittelten Daten zur relativen Risikoerhöhung stehen, gemeinsam mit den Prävalenzdaten des RKI [5] betrachtet, nicht im Widerspruch zu diesen Ergebnissen.

Demgegenüber sind auf der Basis der im vorliegenden Bericht identifizierten Evidenz in der Gesamtschau der Nutzen und Schaden einer Früherkennungsuntersuchung für Personen unter 55 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko derzeit nicht beurteilbar.

So konnte im vorliegenden Bericht keine hochwertige Evidenz für den Nutzen einer Screeningstrategie identifiziert werden, bei der innerhalb der Normalbevölkerung bei Personen 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. Ebenso konnte keine hochwertige Evidenz für den (Zusatz-)Nutzen verschiedener Maßnahmen im Rahmen eines modifizierten Screenings von Personen, bei denen bereits ein erhöhtes Risiko aufgrund einer positiven Familienanamnese festgestellt worden ist, identifiziert werden.

Eine wesentliche Voraussetzung für die Etablierung eines solchen modifizierten Screeningprogramms wäre die Verfügbarkeit eines anamnestischen Instruments, das in seiner Güte validiert ist und mit dem Personen hinreichend verlässlich hinsichtlich ihrer

Familienanamnese eingestuft werden. Im vorliegenden Bericht konnte kein deutschsprachiges Instrument identifiziert werden, für das diese Kriterien zutreffen.

Angesichts des Fehlens direkter Evidenz zum Nutzen und Schaden von Maßnahmen der Darmkrebsfrüherkennung für Personen unter 55 Jahren mit positiver Familienanamnese könnte die Frage diskutiert werden, ob die vorhandene Evidenz aus randomisierten Studien zur Darmkrebsfrüherkennung in der Normalbevölkerung (Personen ab 55 mit und ohne positive Familienanamnese) übertragen werden kann.

Für eine Beurteilung der Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Studien auf Personen unter 55 Jahren mit einer positiven Familienanamnese müsste insbesondere geprüft werden, ob die Adenom-Karzinom-Sequenz, die Erkennbarkeit von Adenomen und die Behandelbarkeit von Karzinomen bei Personen mit und ohne positive Familienanamnese in den verschiedenen Altersgruppen vergleichbar sind. Ebenso müsste geprüft werden, inwiefern die mit endoskopischen Vorsorgeuntersuchungen verbundenen Komplikationen vergleichbar sind. Hierbei wäre zu berücksichtigen, dass sich bei häufigeren Screeninguntersuchungen durch einen früheren Beginn oder kürzere Untersuchungsintervalle die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten unerwünschter Effekte entsprechend vergrößert. Dazu trägt insbesondere bei, dass sich bei der Entdeckung von Adenomen die Zahl der empfohlenen Nachuntersuchungen erhöht; diese Nachuntersuchungen müssen mit in die Betrachtungen einbezogen werden.

Bevor ein Fragebogen flächendeckend als Screeninginstrument zum Einsatz kommen könnte, wäre eine sorgfältige Evaluation der diagnostischen Güte unverzichtbar. Dies sollte in einem Setting geschehen, das den Modalitäten eines möglichen späteren Einsatzes weitgehend entspricht (bspw. als selbst auszufüllender Fragebogen ohne Anleitung oder als Fragebogen, der im Rahmen der ärztlichen Anamnese verwendet wird). Eine grundsätzliche Alternative dazu, Personen mit einer positiven Familienanamnese über entsprechende Selbstauskünfte zu identifizieren, bestünde darin, an Darmkrebs erkrankte Personen über das erhöhte Risiko ihrer Verwandten zu informieren. Dazu könnten entsprechende Merkblätter entwickelt werden mit Informationen für die Patienten und insbesondere deren Angehörige, die von (z. B. neu an KRK erkrankten) Indexpatienten an ihre Verwandten weitergeleitet werden können. Auch hier wäre eine sorgfältige Evaluation notwendig, um abschätzen zu können, inwiefern eine solche Information die betroffenen Verwandten tatsächlich erreicht.

Zu bedenken ist darüber hinaus, dass die Einführung eines modifizierten Screenings grundsätzlich spezifische Probleme, Risiken und offene Fragen birgt: Bei der im vorliegenden Bericht untersuchten Fragestellung handelt es sich um eine Möglichkeit einer sogenannten risikoadaptierten Früherkennungsstrategie. Bei dieser richten sich die konkreten Schritte der Screeningmaßnahme nach der jeweiligen Risikokategorisierung. In der unlängst veröffentlichten Dokumentation zum aktuellen Stand des Nationalen Krebsplans [110] werden die spezifischen Probleme, Risiken und offenen Fragen, die mit der Einführung risikoadaptierter Früherkennungsstrategien zu bedenken sind, ausführlich dargelegt: Neben dem möglichen Nutzen bestehe ein Risiko darin, dass Personen falsch kategorisiert würden

(in die Risikogruppe oder in die Gruppe mit „normalem“ Risiko); hier werden insbesondere die Fragen aufgeworfen, welche Grenz- oder Schwellenwerte bei der Risikokategorisierung herangezogen werden sollten und wie mit lebensstil- und umweltbedingten Risikofaktoren umzugehen wäre, die das Erkrankungsrisiko zusätzlich beeinflussen können. Des Weiteren wird die mögliche psychische Belastung durch die Zuordnung zu einer Risikogruppe im Sinne einer Stigmatisierung genannt und es wird darauf hingewiesen, dass sich Nachteile für Risikopersonen ergeben könnten, beispielsweise im Arbeitsleben oder beim Abschluss von Versicherungen. Angesichts dieser möglichen Risiken und offenen Fragen wird vor einer „vorschnellen und unkritischen“ Ausweitung von wissenschaftlich nicht hinreichend validierten Maßnahmen der risikoadaptierten Krebsfrüherkennung gewarnt und stattdessen die Intensivierung der Forschungsaktivitäten auf diesem Gebiet empfohlen sowie Voraussetzungen für ein bevölkerungsbezogenes, risikoadaptiertes Screeningprogramm formuliert [110].

Vor dem Hintergrund, dass Evidenz aus hochwertigen Studien für den Nutzen eines modifizierten Screenings für Personen unter 55 Jahren mit positiver Familienanamnese fehlt, sollten derartige Überlegungen Berücksichtigung finden. In jedem Fall wären evidenzbasierte Informationsmaterialien für die Allgemeinbevölkerung und für Personen mit familiärem Risiko notwendig, die das Wissen und die Unsicherheiten sowohl hinsichtlich der Risikoerhöhung aufgrund einer positiven Familienanamnese als auch hinsichtlich des Nutzens und Schadens einer risikoadaptierten Früherkennung ausgewogen adressieren, um so eine informierte Entscheidungsfindung zu unterstützen.

7 Fazit

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 Darmkrebsscreenings für Personen mit positiver Familienanamnese unter 55 Jahren unklar.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

Teilziel A

Fuchs 1994

Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. N Engl J Med 1994; 331(25): 1669-1674.

Hemminki 2008

Hemminki K, Sundquist J, Bermejo JL. Familial risks for cancer as the basis for evidence-based clinical referral and counseling. Oncologist 2008; 13(3): 239-247.

Hemminki K, Li X. Familial colorectal adenocarcinoma from the Swedish Family-Cancer Database. Int J Cancer 2001; 94(5): 743-748.

Ghadirian 1998

Ghadirian P, Maisonneuve P, Perret C, Lacroix A, Boyle P. Epidemiology of sociodemographic characteristics, lifestyle, medical history, and colon cancer: a case-control study among French Canadians in Montreal. Cancer Detect Prev 1998; 22(5): 396-404.

Kune 1989

Kune GA, Kune S, Watson LF. The role of heredity in the etiology of large bowel cancer: data from the Melbourne Colorectal Cancer Study. World J Surg 1989; 13(1): 124-131.

Negri 1998

Negri E, Braga C, La Vecchia C, Franceschi S, Filiberti R, Montella M et al. Family history of cancer and risk of colorectal cancer in Italy. Br J Cancer 1998; 77(1): 174-179.

La Vecchia C, Gallus S, Talamini R, Decarli A, Negri E, Franceschi S. Interaction between selected environmental factors and familial propensity for colon cancer. Eur J Cancer Prev 1999; 8(2): 147-150.

Newcomb 1999

Newcomb PA, Taylor JO, Trentham-Dietz A. Interactions of familial and hormonal risk factors for large bowel cancer in women. Int J Epidemiol 1999; 28(4): 603-608.

Slattery 2003

Slattery ML, Levin TR, Ma K, Goldgar D, Holubkov R, Edwards S. Family history and colorectal cancer: predictors of risk. Cancer Causes Control 2003; 14(9): 879-887.

Slattery ML, Kerber RA. Family history of cancer and colon cancer risk: the Utah Population Database. J Natl Cancer Inst 1994; 86(21): 1618-1626.

Kerber RA, O'Brien E. A cohort study of cancer risk in relation to family histories of cancer in the Utah Population Database. Cancer 2005; 103(9): 1906-1915.

Teilziel B

Chang 2006

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.

Kerber 1997

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.

Teilziel C

Es wurden keine Studien eingeschlossen.

Teilziel D

Es wurden keine Studien eingeschlossen.

9 Literatur

1. Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Bertz J, Haberland J, Kraywinkel K et al. Krebs in Deutschland 2005/2006: Häufigkeiten und Trends. Berlin: Robert Koch-Institut; 2010. URL: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/re2vZ21t28Ir8Y/PDF/22aJOdYnmXV0I.pdf.

2. Bertz J, Dahm S, Haberland J, Kraywinkel K, Kurth BM, Wolf U. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland: Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Berlin: Robert Koch-Institut; 2010. URL: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/re2vZ2t28Ir8Y/PDF/23GSS31yB0GKUhU.pdf.

3. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. ICD-10-GM: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; German modification. Köln: DIMDI; 2011. URL: http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/icd-10-gm/version2011/systematik.

4. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide variations in colorectal cancer. CA Cancer J Clin 2009; 59(6): 366-378.

5. Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Baras N, Barnes B et al. Krebs in Deutschland 2007/2008. Berlin: Robert Koch-Institut; 2012. URL: http://www.gekid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2012.pdf.

6. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Colorectal cancer incidence and mortality worldwide in 2008: summary [online]. In: GLOBOCAN. 2010 [Zugriff: 18.07.2011]. URL: http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/colorectal.asp.

7. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington: AICR 2007. URL: http://eprints.ucl.ac.uk/4841/1/4841.pdf.

8. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. Gastroenterology 2010; 138(6). 2029-2043.e10.

9. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. Gastroenterology 2010; 138(6): 2044-2058.

10. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. Am J Gastroenterol 2001; 96(10): 2992-3003.

11. Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. Eur J Cancer 2006; 42(2): 216-227.

12. Schmiegel W, Pox C, Reinacher-Schick A, Adler G, Fleig W, Fölsch UR et al. S3-Leitlinie "Kolorektales Karzinom": Ergebnisse evidenzbasierter Konsensuskonferenzen am 6./7. Februar 2004 und am 8./9. Juni 2007 (für die Themenkomplexe IV, VI and VII). Z Gastroenterol 2008; 46: 1-73.

13. Basseri RJ, Basseri B, Papadakis KA. Dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2011; 5(1): 59-66.

14. Winawer SJ. A quarter century of colorectal cancer screening: progress and prospects. J Clin Oncol 2001; 19(18): 6S-12S.

15. Leslie A, Carey FA, Pratt NR, Steele RJ. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. Br J Surg 2002; 89(7): 845-860.

16. Brenner H, Hoffmeister M, Stegmaier C, Brenner G, Altenhofen L, Haug U. Risk of progression of advanced adenomas to colorectal cancer by age and sex: estimates based on 840,149 screening colonoscopies. Gut 2007; 56(11): 1585-1589.

17. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (Ed). Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill Professional; 2001.

18. National Institute of Clinical Excellence. Improving outcomes in colorectal cancers: guidance on cancer services; manual update [online]. 2004. URL: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CSGCCfullguidance.pdf.

19. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen. Krebsinzidenz 2001 und 2002 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters: Jahresbericht [online]. 2005 [Zugriff: 04.10.2011]. (Schriftenreihe des GKR; Band 1/2005). URL: http://www.berlin.de/imperia/md/content/gkr/publikationen/jahresberichte/jb2001_02.pdf?start&ts=1182861148&file=jb2001_02.pdf

20. Ahnen DJ, Macrae FA. Clinical manifestations, diagnosis, and staging of colorectal cancer [online]. In: UpToDate. 13.12.2010 [Zugriff: 28.07.2011]. URL: http://www.uptodate.com.

21. Wittekind C, Meyer HJ (Ed). TNM: Klassifikation maligner Tumoren. Weinheim: Wiley-Blackwell; 2010.

22. American Joint Committee on Cancer. Cancer colon and rectum cancer staging [online]. 2009 [Zugriff: 04.08.2011]. URL: http://www.cancerstaging.org/staging/posters/colon8.5x11.pdf.

23. Giersiepen K, Hense HW, Klug SJ, Antes G, Zeeb H. Entwicklung, Durchführung und Evaluation von Programmen zur Krebsfrüherkennung: ein Positionspapier. Z Arztl Fortbild Qualitatssich 2007; 101(1): 43-49.

24. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. J Natl Cancer Inst 2010; 102(9): 605-613.

25. Lock G. Okkultes Blut im Stuhl. In: Guder WG, Nolte J (Ed). Das Laborbuch für Klinik und Praxis. München: Elsevier; 2005. S. 848-849.

26. Ell C, Friedrich-Rust M, Schmitt W. Positionspapier der Sektion Endoskopie der DGVS zur Darmreinigung vor Koloskopie. Z Gastroenterol 2007; 45(11): 1191-1198.

27. Steckelberg A, Mühlhauser I. Darmkrebs Screening: Früherkennung [online]. 02.2011 [Zugriff: 15.08.2011]. URL: http://www.gesundheit.uni-hamburg.de/upload/NeueDarmkrebsbroschuere2011.pdf.

28. Riphaus A, Rabofski M, Wehrmann T. Endoscopic sedation and monitoring practice in Germany: results from the first nationwide survey. Z Gastroenterol 2010; 48(3): 392-397.

29. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu R. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2008; 149(9): 638-658.

30. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. Gastroenterology 2008; 134(5): 1570-1595.

31. Bechtler M, Eickhoff A, Riemann JF. Das Intervallkarzinom und mögliche Ursachen. Dtsch Med Wochenschr 2008; 133(47): 2458-2462.

32. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungs-Richtlinie / KFE-RL) [online]. 16.12.2010 [Zugriff: 05.08.2011]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-510/RL_KFU_2010-12-16.pdf.

33. Lijmer JG, Bossuyt PM. Various randomized designs can be used to evaluate medical tests. J Clin Epidemiol 2009; 62(4): 364-373.

34. Medical Services Advisory Committee. Guidelines for the assessment of diagnostic technologies [online]. 2005. [Zugriff: 08.03.2011]. URL: http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/D81BE529B98B3DB6CA2575AD0082FD1B/$File/Diag%20Guidelines%20Sept%202005%20updated%2021%20may%202007.pdf.

35. 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.

36. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869.

37. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Public Health 2004; 94(3): 361-366.

38. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD Initiative. Ann Intern Med 2003; 138(1): 40-44.

39. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

40. Hayden JA, Cote P, Bombardier C. Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. Ann Intern Med 2006; 144(6): 427-437.

41. Altman DG. Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. BMJ 2001; 323(7306): 224-228.

42. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Ann Intern Med 2011; 155(8): 529-536.

43. Fayers P, Hays R. Assessing quality of life in clinical trials: methods and practice. Oxford: Oxford University Press; 2005.

44. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. Hillsdale: Erlbaum; 1988.

45. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. Lancet 2002; 359(9308): 781-785.

46. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? Drug Inf J 2001; 35(3): 881-891.

47. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986; 7(3): 177-188.

48. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

49. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003; 327(7414): 557-560.

50. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. J Clin Epidemiol 2005; 58(10): 982-990.

51. Slattery ML, Kerber RA. Family history of cancer and colon cancer risk: the Utah Population Database. J Natl Cancer Inst 1994; 86(21): 1618-1626.

52. Kerber RA, O'Brien E. A cohort study of cancer risk in relation to family histories of cancer in the Utah Population Database. Cancer 2005; 103(9): 1906-1915.

53. Slattery ML, Levin TR, Ma K, Goldgar D, Holubkov R, Edwards S. Family history and colorectal cancer: predictors of risk. Cancer Causes Control 2003; 14(9): 879-887.

54. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. N Engl J Med 1994; 331(25): 1669-1674.

55. Carstensen B, Soll-Johanning H, Villadsen E, Sondergaard JO, Lynge E. Familial aggregation of colorectal cancer in the general population. Int J Cancer 1996; 68(4): 428-435.

56. Søndergaard JO, Bülow S, Lynge E. Cancer incidence among parents of patients with colorectal cancer. Int J Cancer 1991; 47(2): 202-206.

57. Søndergaard JO, Bülow S, Lynge E. Occurrence of colorectal cancer among parents of patients with this disease [Dänisch]. Ugeskr Laeger 1991; 153(38): 2624-2626.

58. Hemminki K, Sundquist J, Bermejo JL. Familial risks for cancer as the basis for evidence-based clinical referral and counseling. Oncologist 2008; 13(3): 239-247.

59. Hemminki K, Li X. Familial colorectal adenocarcinoma from the Swedish Family-Cancer Database. Int J Cancer 2001; 94(5): 743-748.

60. Ghadirian P, Maisonneuve P, Perret C, Lacroix A, Boyle P. Epidemiology of sociodemographic characteristics, lifestyle, medical history, and colon cancer: a case-control study among French Canadians in Montreal. Cancer Detect Prev 1998; 22(5): 396-404.

61. Kune GA, Kune S, Watson LF. The role of heredity in the etiology of large bowel cancer: data from the Melbourne Colorectal Cancer Study. World J Surg 1989; 13(1): 124-131.

62. Negri E, Braga C, La Vecchia C, Franceschi S, Filiberti R, Montella M et al. Family history of cancer and risk of colorectal cancer in Italy. Br J Cancer 1998; 77(1): 174-179.

63. La Vecchia C, Gallus S, Talamini R, Decarli A, Negri E, Franceschi S. Interaction between selected environmental factors and familial propensity for colon cancer. Eur J Cancer Prev 1999; 8(2): 147-150.

64. Newcomb PA, Taylor JO, Trentham-Dietz A. Interactions of familial and hormonal risk factors for large bowel cancer in women. Int J Epidemiol 1999; 28(4): 603-608.

65. St John DJ, McDermott FT, Hopper JL, Debney EA, Johnson WR, Hughes ES. Cancer risk in relatives of patients with common colorectal cancer. Ann Intern Med 1993; 118(10): 785-790.

66. 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.

67. Susser E, Susser M. Familial aggregation studies: a note on their epidemiologic properties. Am J Epidemiol 1989; 129(1): 23-30.

68. Baglietto L, Jenkins MA, Severi G, Giles GG, Bishop DT, Boyle P et al. Measures of familial aggregation depend on definition of family history: meta-analysis for colorectal cancer. J Clin Epidemiol 2006; 59(2): 114-124.

69. Kreienbrock L, Schach S. Epidemiologische Methoden. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag; 2005.

70. Guddat C, Grouven U, Bender R, Skipka G. A note on the graphical presentation of prediction intervals in random-effects meta-analyses. Syst Rev 2012; 1(1): 34.

71. 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.

72. 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.

73. 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.

74. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. N Engl J Med 1993; 328(19): 1365-1371.

75. Bretthauer M, Gondal G, Larsen K, Carlsen E, Eide TJ, Grotmol T et al. Design, organization and management of a controlled population screening study for detection of colorectal neoplasia: attendance rates in the NORCCAP study (Norwegian Colorectal Cancer Prevention). Scand J Gastroenterol 2002; 37(5): 568-573.

76. Prorok PC, Andriole GL, Bresalier RS, Buys SS, Chia D, Crawford ED et al. Design of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. Control Clin Trials 2000; 21(6 Suppl): 273S-309S.

77. Atkin WS, Edwards R, Wardle J, Northover JM, Sutton S, Hart AR et al. Design of a multicentre randomised trial to evaluate flexible sigmoidoscopy in colorectal cancer screening. J Med Screen 2001; 8(3): 137-144.

78. Segnan N, Senore C, Andreoni B, Aste H, Bonelli L, Crosta C et al. Baseline findings of the Italian Multicenter Randomized Controlled trial of "Once-only Sigmoidoscopy": SCORE. J Natl Cancer Inst 2002; 94(23): 1763-1772.

79. 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.

80. 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.

81. Dominitz JA, Robertson DJ. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in reducing mortality from colorectal cancer (CONFIRM) [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.05.2012 [Zugriff: 02.06.2012]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01239082.

82. 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.

83. Imperiale TF, Ransohoff DF. Risk for colorectal cancer in persons with a family history of adenomatous polyps: a systematic review. Ann Intern Med 2012; 156(10): 703-709.

84. Waldmann A, Raspe H, Katalinic A. Darmkrebsrisiko bei familiären und hereditären Risikopersonen unter 55 Jahren. Z Gastroenterol 2009; 47(10): 1052-1058.

85. Waldmann A, Katalinic A, Raspe H. Potential der Früherkennung von Darmkrebs bei familiärem bzw. hereditärem Risiko, insbesondere durch Identifikation von Risikogruppen durch einen Fragebogen: („Testen Sie Ihr persönliches Darmkrebsrisiko“; Netzwerk gegen Darmkrebs e.V.); Abschlussbericht [online]. 02.2009 [Zugriff: 01.06.2012]. URL: http://www.cancer-sh.de/projekte/Frida_Bericht.pdf.

86. Brenner H, Hoffmeister M, Haug U. Family history and age at initiation of colorectal cancer screening. Am J Gastroenterol 2008; 103(9): 2326-2331.

87. Ramsey SD, Yoon P, Moonesinghe R, Khoury MJ. Population-based study of the prevalence of family history of cancer: implications for cancer screening and prevention. Genet Med 2006; 8(9): 571-575.

88. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJ, Evans GD et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). Gut 2010; 59(5): 666-689.

89. Qureshi N, Wilson B, Santaguida P, Little J, Carroll J, Allanson J et al. Family history and improving health: AHRQ publication no. 09-E016 [online]. 08.2009 [Zugriff: 27.06.2012]. (AHRQ Evidence Reports/Technology Assessments; Band 186). URL: http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/famhistory/famhimp.pdf.

90. Wilson BJ, Qureshi N, Santaguida P, Little J, Carroll JC, Allanson J et al. Systematic review: family history in risk assessment for common diseases. Ann Intern Med 2009; 151(12): 878-885.

91. Murff HJ, Spigel DR, Syngal S. Does this patient have a family history of cancer? An evidence-based analysis of the accuracy of family cancer history. JAMA 2004; 292(12): 1480-1489.

92. 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.

93. Pieper C, Schröer A. Potenzial von Screening-Instrumenten: Evaluation des Einsatzes eines Screening-Fragebogens für familiäres und erbliches Darmkrebsrisiko im Raum Essen. Der Gastroenterologe 2011; 6(6): 532-533.

94. Schröer A, Pieper C. Viele kennen ihr Risiko: nur wenige handeln; BKK Studie zur Prävention von Darmkrebs. Die BKK 2011; (10): 550-553.

95. Pieper C, Kolankowska I, Jockel KH. Does a screening questionnaire for familial and hereditary colorectal cancer risk work in a health insurance population? Eur J Cancer Care 15.05.2012 [Epub ahead of print].

96. Ludwig-Maximilians-Universität München. Familiärer Darmkrebs: „Familien schützen und stärken: Umgang mit familiärem Darmkrebs“ [online]. [Zugriff: 30.04.2012]. URL: http://www.ibe.med.uni-muenchen.de/forschung/projekte/familiaererdarmkrebs/index.html.

97. Spix C, Blettner M. Screening: part 19 of a series on evaluation of scientific publications. Dtsch Arztebl Int 2012; 109(21): 385-390.

98. Brewer DA, Fung CL, Chapuis PH, Bokey EL. Should relatives of patients with colorectal cancer be screened? A critical review of the literature. Dis Colon Rectum 1994; 37(12): 1328-1338.

99. McLeod RS. Screening strategies for colorectal cancer: a systematic review of the evidence. Can J Gastroenterol 2001; 15(10): 647-660.

100. Arditi C, Peytremann-Bridevaux I, Burnand B, Eckardt VF, Bytzer P, Agréus L et al. Appropriateness of colonoscopy in Europe (EPAGE II): screening for colorectal cancer. Endoscopy 2009; 41(3): 200-208.

101. Ramsey SD, Wilschut J, Boer R, Van Ballegooijen M. A decision-analytic evaluation of the cost-effectiveness of family history-based colorectal cancer screening programs. Am J Gastroenterol 2010; 105(8): 1861-1869.

102. McLeod R. Screening strategies for colorectal cancer: systematic review & recommendations [online]. 02.2001 [Zugriff: 21.06.2012]. (CTFPHC Technical Reports; Band #01-2). URL: http://www.canadiantaskforce.ca/docs/CTF_CRC_TR_Final.pdf.

103. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2008; 149(9): 627-637.

104. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale; update based on new evidence. Gastroenterology 2003; 124(2): 544-560.

105. Australian National Health and Medical Research Council, Royal Australian College of General Practitioniers, Australian Cancer Network, Australian Department of Health and Ageing, Cancer Council Australia. Clinical practice guidelines for the prevention, early detection and management of colorectal cancer: a guide for general practitioners [online]. 07.2008 [Zugriff: 21.06.2012]. URL: http://www.cancer.org.au/file/HealthProfessionals/ClinicalpracticeguidelinesJuly2008.pdf.

106. Smith RA, Von Eschenbach AC, Wender R, Levin B, Byers T, Rothenberger D et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. CA Cancer J Clin 2001; 51(1): 38-75.

107. Davila RE, Rajan E, Baron TH, Adler DG, Egan JV, Faigel DO et al. ASGE guideline: colorectal cancer screening and surveillance. Gastrointest Endosc 2006; 63(4): 546-557.

108. Segnan N, Patnick J, Von Karsa L (Ed). European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. Luxemburg: Publications Office of the European Union; 2010.

109. Techniker Krankenkasse. Familien vor Darmkrebs schützen [online]. 23.08.2011 [Zugriff: 12.06.2012]. URL: http://www.tk.de/tk/behandlungsangebote/besondere-tk-angebote/familien-vor-darmkrebs-schuetzen/19698.

110. Bundesministerium für Gesundheit. Nationaler Krebsplan: Handlungsfelder, Ziele und Umsetzungsempfehlungen [online]. 04.01.2012 [Zugriff: 25.06.2012]. URL: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Praevention/Broschueren/120223_NationalerKrebsplan_2012.pdf.

111. Study design search filters: Embase cohort and case-control strategy [online]. In: Clinical Evidence. [Zugriff: 18.07.2012]. URL: http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/ebm/learn/665076.html.

112. 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.

113. Study design search filters: Medline cohort and case-control strategy [online]. In: Clinical Evidence. [Zugriff: 18.07.2012]. URL: http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/ebm/learn/665076.html.

114. Wilczynski NL, McKibbon KA, Haynes RB. Sensitive clinical queries retrieved relevant systematic reviews as well as primary studies: an analytic survey. J Clin Epidemiol 2011; 64(12): 1341-1349.

115. Wilczynski NL, Haynes RB. EMBASE search strategies for identifying methodologically sound diagnostic studies for use by clinicians and researchers. BMC Med 2005; 3: 7.

116. Haynes RB, Wilczynski NL. Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of diagnosis from Medline: analytical survey. BMJ 2004; 328(7447): 1040.

117. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. New York: Wiley; 2008. S. 95-150.

118. Gilbertsen VA, Church TR, Grewe FJ, Mandel JS, McHugh RB, Schuman LM et al. The design of a study to assess occult-blood screening for colon cancer. J Chronic Dis 1980; 33(2): 107-114.

119. Hardcastle JD, Thomas WM, Chamberlain J, Pye G, Sheffield J, James PD et al. Randomised, controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer: results for first 107,349 subjects. Lancet 1989; 333(8648): 1160-1164.

120. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. Lancet 1996; 348(9040): 1472-1477.

121. Kewenter J, Bjork 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.

122. 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.

123. Kronborg O, Fenger C, Søndergaard 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.

124. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jørgensen OD, Søndergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. Lancet 1996; 348(9040): 1467-1471.

125. Weissfeld JL, Schoen RE, Pinsky PF, Bresalier RS, Church T, Yurgalevitch S et al. Flexible sigmoidoscopy in the PLCO cancer screening trial: results from the baseline screening examination of a randomized trial. J Natl Cancer Inst 2005; 97(13): 989-997.

126. Atkin WS, Cook CF, Cuzick J, Edwards R, Northover JM, Wardle J. Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial. Lancet 2002; 359(9314): 1291-1300.

Anhang A – Suchstrategien

Teilziel A

1. EMBASE

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1980 to 2011 October 10

Es wurden folgende Filter übernommen:

Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien: Clinical Evidence [111] – Embase cohort and case-control strategy

Systematic Review: Wong [112] – High specificity 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/
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 Cohort analysis/
13	exp Longitudinal study/
14	exp Prospective study/
15	exp Follow up/
16	cohort*.tw.
17	exp Case control study/
18	(case* and control*).tw.
19	exp colon cancer/ep
20	exp Rectum cancer/ep

21	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
22	or/12-20
23	4 and 11 and (21 or 22)
24	23 not medline*.cr.

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1948 to September Week 4 2011
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update October 10, 2011
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations October 10, 2011

Es wurden folgende Filter übernommen:

Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien: Clinical Evidence [113] – Medline cohort and case-control strategy

Systematic Review: Wong [112] – High specificity strategy

#	**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	exp Cohort Studies/
9	Registries/
10	Controlled clinical trial.pt.
11	Epidemiologic methods/
12	cohort*.ab,ti.
13	(register* or registry or registries).ab,ti.
14	exp Case-control studies/
15	(case* and control*).tw.

16	or/8-15
17	cochrane database of systematic reviews.jn.
18	meta analysis.pt.
19	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
20	or/17-19
21	or/16,20
22	and/3,7,21

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

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

Search	Most Recent Queries
#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 OR cancer[TIAB])
#4	Search degree[TIAB] AND relative*[TIAB]
#6	Search medline[TIAB] or search[TIAB] or meta analysis[TIAB] or systematic review*[TIAB]
#7	Search cohort*[TIAB] OR (case*[TIAB] and control*[TIAB])
#8	Search register*[TIAB] OR registry[TIAB] OR registries[TIAB]
#9	Search #6 OR #7 OR #8
#10	Search #2 OR #3 OR #4
#11	Search #1 AND #9 AND #10
#12	Search #11 NOT medline[SB]

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Issue 10, 2011
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews), Issue 4, 2011
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments), Issue 4, 2011
- NHS Economic Evaluation Database (Economic Evaluations), Issue 4, 2011

ID	Search
#1	MeSH descriptor Colorectal Neoplasms explode all trees
#2	(colorectal* or rectal* or colon* or sigma* 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	(family histor*):ti,ab,kw
#5	((famil* or sibling* or parent*) NEAR/5 (risk* or aggregation or cancer)):ab,ti
#6	(degree NEAR/3 relative*):ab,ti
#7	(#4 OR #5 OR #6)
#8	(#3 AND #7)

Teilziel B

1. EMBASE

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1980 to 2012 January 10

Es wurden folgende Filter übernommen:

Systematic Review: Die Suche mit einem sensitiven diagnostischen Suchfilter identifiziert auch systematische Übersichten [114]. Deshalb wurde auf die Verwendung eines separaten Suchfilters nach systematischen Übersichten verzichtet.

Diagnostische Studien: Wilczynski [115] – 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/
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

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to December Week 4 2011
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update January 10, 2012
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations January 10, 2012

Es wurden folgende Filter übernommen:

Systematic Review: Die Suche mit einem sensitiven diagnostischen Suchfilter identifiziert auch systematische Übersichten [114]. Deshalb wurde auf die Verwendung eines separaten Suchfilters nach systematischen Übersichten verzichtet.

Diagnostische Studien: Haynes [116] – High sensitivity strategy

#	**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	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	exp *Colorectal Neoplasms/di
16	(sensitiv* or diagnos*).mp. or accuracy.tw.
17	or/15-16
18	and/3,7,14,17

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed - as supplied by publisher
- PubMed - in process
- PubMed - OLDMEDLINE
- 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 sensitiv* OR diagnos* OR accuracy[TIAB]
#11	Search #1 AND #5 AND #9 AND #10
#13	Search #11 not medline[sb]

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Issue 12, 2011
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews), Issue 4, 2011
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments), Issue 4, 2011
- NHS Economic Evaluation Database (Economic Evaluations), Issue 4, 2011

ID	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*)):ab,ti
#3	(#1 OR #2)
#4	(famil* near/3 histor*):ab,ti
#5	((famil* or sibling* or parent*) near/5 (risk* or aggregation or cancer)):ab,ti
#6	(degree near/3 relative*):ab,ti
#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 Questionnaires explode all trees
#11	(interview* or self-report*):ab,ti
#12	(medical near/3 (history or histories or record*)):ab,ti
#13	(questionnaire* or surveillance):ab,ti
#14	(#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13)
#15	(sensitiv* OR diagnos* OR accuracy)
#16	(#3 AND #7 AND #14 AND #15)

Teilziele C und D

1. EMBASE

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1980 to 2012 March 12

Es wurden folgende Filter übernommen:

Systematic Review: Wong [112] – High specificity strategy;

RCT: Wong [112] – 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*) and (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 or DNA).ab,ti.
24	Occult blood/
25	Occult blood test/
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

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to February Week 5 2012
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update March 12, 2012
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations March 12, 2012

Es wurden folgende Filter übernommen:

Systematic Review: Wong [112] – High specificity strategy;

RCT: Lefebvre [117] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision maximizing version (2008 revision)

#	**Searches**
1	exp Colorectal Neoplasms/
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*)).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	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 or DNA).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	Randomized controlled trial.pt.
25	Controlled clinical trial.pt.
26	Clinical trials as topic.sh.
27	(randomized or placebo or randomly).ab.
28	trial.ti.
29	or/24-28
30	(search or MEDLINE or systematic review).tw.

31	cochrane database of systematic reviews.jn.
32	meta analysis.pt.
33	or/30-32
34	or/29,33
35	and/3,7,23,34

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed - as supplied by publisher
- PubMed - in process
- PubMed - OLDMEDLINE
- 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 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])
#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 screen*[TIAB] OR test*[TIAB] OR inspection*[TIAB] OR detect*[TIAB]
#7	Search questionnaire*[TIAB] OR surveillance[TIAB] OR survey[TIAB]
#8	Search colonoscop*[TIAB] OR sigmoidoscop*[TIAB] OR endoscop*[TIAB]
#9	Search colography[TIAB] OR colonography[TIAB]
#10	Search chromoscopy[TIAB] OR DNA[TIAB]
#11	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]
#12	Search haemoccult*[TIAB] OR hemoccult*[TIAB] OR immunochemical*[TIAB]
#13	Search #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12

#14	Search randomized[TIAB] OR randomly[TIAB] OR placebo[TIAB] OR controlled clinical trial[TIAB] OR trial[TI]
#15	Search meta analysis[TIAB] OR search[TIAB] OR MEDLINE[TIAB] OR systematic review[TIAB]
#16	Search #14 OR #15
#17	Search #1 AND #5 AND #13 AND #16
#18	Search #17 NOT medline[sb]

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Issue 2, 2012
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials), Issue 2, 2012
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews), Issue 1, 2012
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments), Issue 1, 2012
- NHS Economic Evaluation Database (Economic Evaluations), Issue 1, 2012

ID	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*)):ab,ti
#3	(#1 OR #2)
#4	MeSH descriptor Questionnaires explode all trees
#5	(questionnaire* or surveillance or survey):ab,ti
#6	MeSH descriptor Colonoscopy explode all trees
#7	(colonoscop* or sigmoidoscop* or endoscop*):ab,ti
#8	MeSH descriptor Colonography, Computed Tomographic explode all trees
#9	(colography or colonography):ab,ti
#10	MeSH descriptor DNA Mutational Analysis explode all trees
#11	MeSH descriptor DNA explode all trees with qualifier: AN
#12	(chromoscopy or DNA):ab,ti
#13	MeSH descriptor Occult Blood explode all trees
#14	(stool or fece* or faece* or fecal* or faecal* or blood or occult or bleed* or fob* or guaiac*):ab,ti

#15	(haemoccult* or hemoccult* or immunochemical*):ab,ti
#16	(#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15)
#17	famil* NEAR/3 histor*
#18	((famil* or sibling* or parent*) NEAR/5 (risk* or aggregation or cancer))
#19	degree NEAR/3 relative*
#20	(#17 OR #18 OR #19)
#21	(#3 AND #16 AND #20)

Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen

Teilziel A

1. Dietary habits affect colon cancer risk. Health News 1998; 4(10): 5. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

2. Statin use and risk of colorectal cancer. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2005; 2(7): 293-294. − **Ausschlussgrund: EA6** (westliche Industrienationen)

3. Diet featuring more fruits, less meat may lower colorectal cancer risk. Geriatrics 2007; 62(5): 13. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

4. Abuli A, Fernandez-Rozadilla C, Giraldez MD, Munoz J, Gonzalo V, Bessa X et al. A two-phase case-control study for colorectal cancer genetic susceptibility: candidate genes from chromosomal regions 9q22 and 3q22. Br J Cancer 2011; 105(6): 870-875. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

5. Adams KF, Leitzmann MF, Albanes D, Kipnis V, Mouw T, Hollenbeck A et al. Body mass and colorectal cancer risk in the NIH-AARP cohort. Am J Epidemiol 2007; 166(1): 36-45. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

6. Adanja B, Vlajinac H, Jarebinski M, Pantovic V. Malignant tumors in family members of colorectal cancer patients. Neoplasma 1995; 42(4): 155-157. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

7. Ahsan H, Neugut AI, Garbowski GC, Jacobson JS, Forde KA, Treat MR et al. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. Ann Intern Med 1998; 128(11): 900-905. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

8. Aitken JF, Bain CJ, Ward M, Siskind V, MacLennan R. Risk of colorectal adenomas in patients with a family history of colorectal cancer: some implications for screening programmes. Gut 1996; 39(1): 105-108. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

9. Alhopuro P, Ylisaukko-Oja SK, Koskinen WJ, Bono P, Arola J, Jarvinen HJ et al. The MDM2 promoter polymorphism SNP309T->G and the risk of uterine leiomyosarcoma, colorectal cancer, and squamous cell carcinoma of the head and neck. J Med Genet 2005; 42(9): 694-698. − **Ausschlussgrund: EA2** (Prognostische Merkmale)

10. Allison M, Garland C, Chlebowski R, Criqui M, Langer R, Wu L et al. The association between aspirin use and the incidence of colorectal cancer in women. Am J Epidemiol 2006; 164(6): 567-575. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

11. Almendingen K, Hofstad B, Vatn MH. Does a family history of cancer increase the risk of occurrence, growth, and recurrence of colorectal adenomas? Gut 2003; 52(5): 747-751. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

12. Anderson JC, Alpern Z, Messina CR, Lane B, Hubbard P, Grimson R et al. Predictors of proximal neoplasia in patients without distal adenomatous pathology. Am J Gastroenterol 2004; 99(3): 472-477. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

13. Anderson JC, Alpern Z, Sethi G, Messina CR, Martin C, Hubbard PM et al. Prevalence and risk of colorectal neoplasia in consumers of alcohol in a screening population. Am J Gastroenterol 2005; 100(9): 2049-2055. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

14. Anderson JC, Attam R, Alpern Z, Messina CR, Hubbard P, Grimson R et al. Prevalence of colorectal neoplasia in smokers. Am J Gastroenterol 2003; 98(12): 2777-2783. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

15. Anderson JC, Rangasamy P, Myers M, Sanders MM. Risk factors associated with serrated adenomas. Gastroenterology 2010; 138(Suppl 1): S293. − **Ausschlussgrund: EA5** (Vollpublikation)

16. Anderson JC, Stein B, Kahi CJ, Rajapakse R, Walker G, Alpern Z. Association of smoking and flat adenomas: results from an asymptomatic population screened with a high-definition colonoscope. Gastrointest Endosc 2010; 71(7): 1234-1240. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

17. Andrieu N, Launoy G, Guillois R, Ory-Paoletti C, Gignoux M. Feasibility of a familial study on colorectal cancer based on the Digestive Cancer Registry of Calvados [Französisch]. Rev Epidemiol Sante Publique 1995; 43(2): 186-189. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

18. Andrieu N, Launoy G, Guillois R, Ory-Paoletti C, Gignoux M. Familial relative risk of colorectal cancer: a population-based study. Eur J Cancer 2003; 39(13): 1904-1911. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

19. Andrieu N, Launoy G, Guillois R, Ory-Paoletti C, Gignoux M. Estimation of the familial relative risk of cancer by site from a French population based family study on colorectal cancer (CCREF study). Gut 2004; 53(9): 1322-1328. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

20. Anton-Culver H. Smoking and other risk factors associated with the stage and age of diagnosis of colon and rectum cancers. Cancer Detect Prev 1991; 15(5): 345-350. − **Ausschlussgrund: EA1** (Population)

21. Armelao F, Paternolli C, Franceschini G, Franch R, Orlandi PG, Miori G et al. Colonoscopic findings in first-degree relatives of patients with colorectal cancer: a population-based screening program. Gastrointest Endosc 2011; 73(3): 527-534. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

22. Armitage NC, Farrands PA, Mangham CM, Hardcastle JD. Faecal occult blood screening of first degree relatives of patients with colorectal cancer. Int J Colorectal Dis 1986; 1(4): 248-250. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

23. Aste H, Martines H, Bonelli L, Saccomanno S. Evaluation of the adenoma-familial relation as a risk factor for cancer of the large intestine [Italienisch]. Minerva Dietol Gastroenterol 1986; 32(2): 145-148. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

24. Aste H, Saccomanno S, Bonelli L, Pugliese V. Adenomatous polyps and familial incidence of colorectal cancer. Eur J Cancer Clin Oncol 1984; 20(11): 1401-1403. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

25. Baba Y, Huttenhower C, Nosho K, Tanaka N, Shima K, Hazra A et al. Epigenomic diversity of colorectal cancer indicated by LINE-1 methylation in a database of 869 tumors. Mol Cancer 2010; 9: 125. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

26. Baglietto L, Severi G, Robertson C, Hopper JL. Analytical and graphical methods to model the association between family history and disease from a case-control study. Methods Inf Med 2001; 40(2): 112-116. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

27. Bale SJ, Chakravarti A, Strong LC. Aggregation of colon cancer in family data. Genet Epidemiol 1984; 1(1): 53-61. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

28. Barnetson RA, Cartwright N, Van Vliet A, Haq N, Drew K, Farrington S et al. Classification of ambiguous mutations in DNA mismatch repair genes identified in a population-based study of colorectal cancer. Hum Mutat 2008; 29(3): 367-374. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

29. Barra S, Negri E, Franceschi S, Guarneri S, La Vecchia C. Alcohol and colorectal cancer: a case-control study from Northern Italy. Cancer Causes Control 1992; 3(2): 153-159. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

30. Bass AJ, Meyerhardt JA, Chan JA, Giovannucci EL, Fuchs CS. Family history and survival after colorectal cancer diagnosis. Cancer 2008; 112(6): 1222-1229. − **Ausschlussgrund: EA1** (Population)

31. Bazzoli F, Fossi S, Sottili S, Pozzato P, Zagari RM, Morelli MC et al. The risk of adenomatous polyps in asymptomatic first-degree relatives of persons with colon cancer. Gastroenterology 1995; 109(3): 783-788. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

32. Bencivenni S, Ederle A, Benazzato L, Inturri P, Di Piramo D, Gabbrielli A et al. Familiarity in Italy for CRC. Dig Liver Dis 2011; 43(Suppl 3): S235-S236. − **Ausschlussgrund: EA5** (Vollpublikation)

33. Benhamiche-Bouvier AM, Lejeune C, Jouve JL, Manfredi S, Bonithon-Kopp C, Faivre J. Family history and risk of colorectal cancer: implications for screening programmes. J Med Screen 2000; 7(3): 136-140. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

34. Bermejo JL, Hemminki K. Familial risk of cancer shortly after diagnosis of the first familial tumor. J Natl Cancer Inst 2005; 97(21): 1575-1579. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

35. Bermejo JL, Hemminki K. Re: risks of cancer and families. J Natl Cancer Inst 2006; 98(8): 563-564. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

36. Bhatia S, Pratt CB, Sharp GB, Robison LL. Family history of cancer in children and young adults with colorectal cancer. Med Pediatr Oncol 1999; 33(5): 470-475. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

37. Birgisson H, Ghanipour A, Smedh K, Pahlman L, Glimelius B. The correlation between a family history of colorectal cancer and survival of patients with colorectal cancer. Fam Cancer 2009; 8(4): 555-561. − **Ausschlussgrund: EA1** (Population)

38. Bjerregaard NC, Tottrup A, Sorensen HT, Laurberg S. Diagnostic value of self-reported symptoms in Danish outpatients referred with symptoms consistent with colorectal cancer. Colorectal Dis 2007; 9(5): 443-451. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

39. Boardman LA, Morlan BW, Rabe KG, Petersen GM, Lindor NM, Nigon SK et al. Colorectal cancer risks in relatives of young-onset cases: is risk the same across all first-degree relatives? Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5(10): 1195-1198. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

40. Bonelli L, Martines H, Conio M, Bruzzi P, Aste H. Family history of colorectal cancer as a risk factor for benign and malignant tumours of the large bowel: a case-control study. Int J Cancer 1988; 41(4): 513-517. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

41. Bongaerts BW, De Goeij AF, De Vogel S, Van den Brandt PA, Goldbohm RA, Weijenberg MP. Alcohol consumption and distinct molecular pathways to colorectal cancer. Br J Nutr 2007; 97(3): 430-434. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

42. Bongaerts BW, De Goeij AF, Van den Brandt PA, Weijenberg MP. Alcohol and the risk of colon and rectal cancer with mutations in the K-ras gene. Alcohol 2006; 38(3): 147-154. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

43. Bongaerts BW, Van den Brandt PA, Goldbohm RA, De Goeij AF, Weijenberg MP. Alcohol consumption, type of alcoholic beverage and risk of colorectal cancer at specific subsites. Int J Cancer 2008; 123(10): 2411-2417. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

44. Boparai KS, Reitsma JB, Lemmens V, Van Os TA, Mathus-Vliegen E, Koornstra JJ et al. First-degree relatives of hyperplastic polyposis patients have an increased colorectal cancer risk. Gastroenterology 2010; 138(5 Suppl 1): S102-S103. − **Ausschlussgrund: EA5** (Vollpublikation)

45. Boparai KS, Reitsma JB, Lemmens V, Van Os TAM, Mathus-Vliegen EMH, Koornstra JJ et al. Increased colorectal cancer risk in first-degree relatives of patients with hyperplastic polyposis syndrome. Gut 2010; 59(9): 1222-1225. − **Ausschlussgrund: EA2** (Prognostische Merkmale)

46. Borugian MJ, Sheps SB, Whittemore AS, Wu AH, Potter JD, Gallagher RP. Carbohydrates and colorectal cancer risk among Chinese in North America. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002; 11(2): 187-193. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

47. Bostick RM, Potter JD, Kushi LH, Sellers TA, Steinmetz KA, McKenzie DR et al. Sugar, meat, and fat intake, and non-dietary risk factors for colon cancer incidence in Iowa women (United States). Cancer Causes Control 1994; 5(1): 38-52. − **Ausschlussgrund: EA2** (Prognostische Merkmale)

48. Boutron MC, Faivre J, Quipourt V, Senesse P, Michiels C. Family history of colorectal tumours and implications for the adenoma-carcinoma sequence: a case control study. Gut 1995; 37(6): 830-834. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

49. Boutron-Ruault MC, Senesse P, Faivre J, Chatelain N, Belghiti C, Meance S. Foods as risk factors for colorectal cancer: a case-control study in Burgundy (France). Eur J Cancer Prev 1999; 8(3): 229-235. − **Ausschlussgrund: EA2** (Prognostische Merkmale)

50. Boutron-Ruault MC, Senesse P, Meance S, Belghiti C, Faivre J. Energy intake, body mass index, physical activity, and the colorectal adenoma-carcinoma sequence. Nutr Cancer 2001; 39(1): 50-57. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

51. Boyapati SM, Bostick RM, McGlynn KA, Fina MF, Roufail WM, Geisinger KR et al. Calcium, vitamin D, and risk for colorectal adenoma: dependency on vitamin D receptor BsmI polymorphism and nonsteroidal anti-inflammatory drug use? Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003; 12(7): 631-637. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

52. Braga C, La Vecchia C, Franceschi S, Negri E, Parpinel M, Decarli A et al. Olive oil, other seasoning fats, and the risk of colorectal carcinoma. Cancer 1998; 82(3): 448-453. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

53. Brauer PM, McKeown-Eyssen GE, Jazmaji V, Logan AG, Andrews DF, Jenkins D et al. Familial aggregation of diabetes and hypertension in a case-control study of colorectal neoplasia. Am J Epidemiol 2002; 156(8): 702-713. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

54. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Hoffmeister M. Long-term risk of colorectal cancer after negative colonoscopy. J Clin Oncol 2011; 29(28): 3761-3767. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

55. Brenner H, Hoffmeister M, Haug U. Family history and age at initiation of colorectal cancer screening. Am J Gastroenterol 2008; 103(9): 2326-2331. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

56. Brink M, Weijenberg MP, De Goeij AF, Roemen GM, Lentjes MH, De Bruine AP et al. Meat consumption and K-ras mutations in sporadic colon and rectal cancer in The Netherlands Cohort Study. Br J Cancer 2005; 92(7): 1310-1320. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

57. Brink M, Weijenberg MP, De Goeij AF, Roemen GM, Lentjes MH, De Bruine AP et al. Dietary folate intake and K-ras mutations in sporadic colon and rectal cancer in The Netherlands Cohort Study. Int J Cancer 2005; 114(5): 824-830. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

58. Brunner RL, Wactawski-Wende J, Caan BJ, Cochrane BB, Chlebowski RT, Gass MLS et al. The effect of calcium plus vitamin D on risk for invasive cancer: results of the Women's Health Initiative (WHI) calcium plus vitamin D randomized clinical trial. Nutr Cancer 2011; 63(6): 827-841. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

59. Buccino RV, Manzione L, Desantis D, Maratia F. Colonic neoplasms in asymptomatic patients with family history of colon cancer: results of a colonoscopic prospective and controlled study [Italienisch]. Giornale Italiano Di Endoscopia Digestiva 1997; 20(3): 127-130. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

60. Burt RW. Familial risk and colorectal cancer. Gastroenterol Clin North Am 1996; 25(4): 793-803. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

61. Burt RW, Cannon-Albright LA, Bishop DT, Samowitz WS, DiSario JA, Skolnick MH. Familial factors in sporadic adenomas and colorectal cancer. Problems in General Surgery 1993; 10(4): 688-694. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

62. Butler LM, Duguay Y, Millikan RC, Sinha R, Gagne JF, Sandler RS et al. Joint effects between UDP-glucuronosyltransferase 1A7 genotype and dietary carcinogen exposure on risk of colon cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14(7): 1626-1632. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

63. Caan BJ, Coates AO, Slattery ML, Potter JD, Quesenberry CP Jr, Edwards SM. Body size and the risk of colon cancer in a large case-control study. Int J Obes 1998; 22(2): 178-184. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

64. Camp NJ, Slattery ML. Classification tree analysis: a statistical tool to investigate risk factor interactions with an example for colon cancer (United States). Cancer Causes Control 2002; 13(9): 813-823. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

65. Campbell C. Bowel cancer: the family factor. Nurs Times 1987; 83(35): 18-19. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

66. Campbell PT, Cotterchio M, Dicks E, Parfrey P, Gallinger S, McLaughlin JR. Excess body weight and colorectal cancer risk in Canada: associations in subgroups of clinically defined familial risk of cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007; 16(9): 1735-1744. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

67. Campbell PT, Newcomb P, Gallinger S, Cotterchio M, McLaughlin JR. Exogenous hormones and colorectal cancer risk in Canada: associations stratified by clinically defined familial risk of cancer. Cancer Causes Control 2007; 18(7): 723-733. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

68. Cannon-Albright LA, Thomas TC, Bishop DT, Skolnick MH, Burt RW. Characteristics of familial colon cancer in a large population data base. Cancer 1989; 64(9): 1971-1975. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

69. Caroti Ghelli C, Presciuttini S, Scarcello E, Vannucci L, Mosca F. Familial neoplasms: investigation of genealogic trees of patients surgically treated for colonic adenocarcinoma [Italienisch]. Ann Ital Chir 1994; 65(5): 517-526. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

70. Carvajal-Carmona LG, Dunlop M, Cazier JB, Houlston RS, Tomlinson IPM. Fine mapping of colorectal cancer low penetrance susceptibility loci. Genet Epidemiol 2009; 33(8): 753. − **Ausschlussgrund: EA5** (Vollpublikation)

71. Castellvi-Bel S, Castells A, De Cid R, Munoz J, Balaguer F, Gonzalo V et al. Association of the ARLTS1 Cys148Arg variant with sporadic and familial colorectal cancer. Carcinogenesis 2007; 28(8): 1687-1691. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

72. Centonze S, Boeing H, Leoci C, Bonfiglio C, Guerra V, Misciagna G. Familial risk of colo-rectal cancer in a low incidence area in Southern Italy. Eur J Epidemiol 1993; 9(1): 26-32. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

73. Cerhan JR, Putnam SD, Bianchi GD, Parker AS, Lynch CF, Cantor KP. Tea consumption and risk of cancer of the colon and rectum. Nutr Cancer 2001; 41(1-2): 33-40. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

74. Chan AT, Giovannucci EL, Schernhammer ES, Colditz GA, Hunter DJ, Willett WC et al. A prospective study of aspirin use and the risk for colorectal adenoma. Ann Intern Med 2004; 140(3): 157-166. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

75. Chan JA, Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, Mayer RJ et al. Association of family history with cancer recurrence and survival among patients with stage III colon cancer. JAMA 2008; 299(21): 2515-2523. − **Ausschlussgrund: EA1** (Population)

76. Chao A, Thun MJ, Connell CJ, McCullough ML, Jacobs EJ, Flanders WD et al. Meat consumption and risk of colorectal cancer. JAMA 2005; 293(2): 172-182. − **Ausschlussgrund: EA2** (Prognostische Merkmale)

77. Charalambopoulos A, Syrigos KN, Ho JL, Murday VA, Leicester RJ. Colonoscopy in symptomatic patients with positive family history of colorectal cancer. Anticancer Res 2000; 20(3B): 1991-1994. − **Ausschlussgrund: EA1** (Population)

78. Chatzipetrou MA, Tarassi KE, Konstadoulakis MM, Pappas HE, Zafirellis KD, Athanassiades TE et al. Human leukocyte antigens as genetic markers in colorectal carcinoma. Dis Colon Rectum 1999; 42(1): 66-70. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

79. Chen B, Cao L, Yang P, Zhou Y, Wu XT. Cyclin D1 (CCND1) G870A gene polymorphism is an ethnicity-dependent risk factor for digestive tract cancers: a meta-analysis comprising 20,271 subjects. Cancer Epidemiol 2012; 36(2): 106-115. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

80. Chia VM, Newcomb PA, Bigler J, Morimoto LM, Thibodeau SN, Potter JD. Risk of microsatellite-unstable colorectal cancer is associated jointly with smoking and nonsteroidal anti-inflammatory drug use. Cancer Res 2006; 66(13): 6877-6883. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

81. Chia VM, Newcomb PA, Lampe JW, White E, Mandelson MT, McTiernan A et al. Leptin concentrations, leptin receptor polymorphisms, and colorectal adenoma risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007; 16(12): 2697-2703. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

82. Chiu BC, Lynch CF, Cerhan JR, Cantor KP. Cigarette smoking and risk of bladder, pancreas, kidney, and colorectal cancers in Iowa. Ann Epidemiol 2001; 11(1): 28-37. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

83. Christ AD, Meier R, Rausch T, Aenishänslin W, Vögtlin J, Torhorst J et al. Familiäre Häufung des kolorektalen Karzinoms und deren Bedeutung für ein Screeningprogramm (Beisp. oberes Baselbiet). Schweiz Med Wochenschr 1993; 123(21): 1121-1124. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

84. Chuang SC, Gallo V, Tjonneland A, Overvad K, Palli D, Pala V et al. Exposure to environmental tobacco smoke in childhood and incidence for selected cancers in adulthood: an analysis in the European prospective investigation into cancer and nutrition. European Journal of Cancer Supplements 2010; 8(5): 23. − **Ausschlussgrund: EA5** (Vollpublikation)

85. Church JM. A scoring system for the strength of a family history of colorectal cancer. Dis Colon Rectum 2005; 48(5): 889-896. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

86. Civitelli S, Civitelli B, Landini T, Pacchiarotti MC, Mancini A, Tanzini G. Family anamnesis, cholecystectomy and gastric resection in patients with colorectal carcinoma: a case-control study [Italienisch]. Minerva Chir 1996; 51(12): 1089-1094. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

87. Coates AO, Potter JD, Caan BJ, Edwards SL, Slattery ML. Eating frequency and the risk of colon cancer. Nutr Cancer 2002; 43(2): 121-126. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

88. Coghill AE, Newcomb PA, Campbell PT, Burnett-Hartman AN, Adams SV, Poole EM et al. Prediagnostic non-steroidal anti-inflammatory drug use and survival after diagnosis of colorectal cancer. Gut 2011; 60(4): 491-498. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

89. Coogan PF, Rosenberg L, Louik C, Zauber AG, Stolley PD, Strom BL et al. NSAIDs and risk of colorectal cancer according to presence or absence of family history of the disease. Cancer Causes Control 2000; 11(3): 249-255. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

90. Coogan PF, Smith J, Rosenberg L. Statin use and risk of colorectal cancer. J Natl Cancer Inst 2007; 99(1): 32-40. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

91. Cotterchio M, Boucher BA, Manno M, Gallinger S, Okey A, Harper P. Dietary phytoestrogen intake is associated with reduced colorectal cancer risk. J Nutr 2006; 136(12): 3046-3053. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

92. Cotterchio M, Boucher BA, Manno M, Gallinger S, Okey AB, Harper PA. Red meat intake, doneness, polymorphisms in genes that encode carcinogen-metabolizing enzymes, and colorectal cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17(11): 3098-3107. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

93. Cottet V, Pariente A, Nalet B, Lafon J, Milan C, Olschwang S et al. Colonoscopic screening of first-degree relatives of patients with large adenomas: increased risk of colorectal tumors. Gastroenterology 2007; 133(4): 1086-1092. − **Ausschlussgrund: EA2** (Prognostische Merkmale)

94. Courtney JG, Longnecker MP, Peters RK. Psychosocial aspects of work and the risk of colon cancer. Epidemiology 1996; 7(2): 175-181. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

95. Crockett SD, Long MD, Dellon ES, Martin CF, Galanko JA, Sandler RS. Inverse relationship between moderate alcohol intake and rectal cancer: analysis of the North Carolina Colon Cancer Study. Dis Colon Rectum 2011; 54(7): 887-894. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

96. Croitoru ME, Cleary SP, Di Nicola N, Manno M, Selander T, Aronson M et al. Association between biallelic and monoallelic germline MYH gene mutations and colorectal cancer risk. J Natl Cancer Inst 2004; 96(21): 1631-1634. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

97. Curtin K, Lin WY, George R, Katory M, Shorto J, Cannon-Albright LA et al. Meta association of colorectal cancer confirms risk alleles at 8q24 and 18q21. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18(2): 616-621. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

98. Curtin K, Lin WY, George R, Katory M, Shorto J, Cannon-Albright LA et al. Genetic variants in XRCC2: new insights into colorectal cancer tumorigenesis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18(9): 2476-2484. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

99. Curtin K, Samowitz WS, Wolff RK, Caan BJ, Ulrich CM, Potter JD et al. MSH6 G39E polymorphism and CpG island methylator phenotype in colon cancer. Mol Carcinog 2009; 48(11): 989-994. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

100. Czene K, Lichtenstein P, Hemminki K. Environmental and heritable causes of cancer among 9.6 million individuals in the Swedish Family-Cancer Database. Int J Cancer 2002; 99(2): 260-266. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

101. Daniel CR, Bostick RM, Flanders WD, Long Q, Fedirko V, Sidelnikov E et al. TGF-alpha expression as a potential biomarker of risk within the normal-appearing colorectal mucosa of patients with and without incident sporadic adenoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18(1): 65-73. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

102. Daniel CR, McCullough ML, Patel RC, Jacobs EJ, Flanders WD, Thun MJ et al. Dietary intake of omega-6 and omega-3 fatty acids and risk of colorectal cancer in a prospective cohort of U.S. men and women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18(2): 516-525. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

103. D'Avanzo B, La Vecchia C, Franceschi S, Gallotti L, Talamini R. Cigarette smoking and colorectal cancer: a study of 1,584 cases and 2,879 controls. Prev Med 1995; 24(6): 571-579. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

104. De Jong MM, Te Meerman GJ, Van der Graaf WTA, De Vries EGE, Nolte IM, Mulder MJ et al. No association between the Arg201Gly polymorphism of the DCC gene and colorectal cancer. Dig Liver Dis 2004; 36(12): 821-823. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

105. De Vogel S, Van Engeland M, Luchtenborg M, De Bruine AP, Roemen GM, Lentjes MH et al. Dietary folate and APC mutations in sporadic colorectal cancer. J Nutr 2006; 136(12): 3015-3021. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

106. Delellis Henderson K, Duan L, Sullivan-Halley J, Ma H, Clarke CA, Neuhausen SL et al. Menopausal hormone therapy use and risk of invasive colon cancer: the California Teachers Study. Am J Epidemiol 2010; 171(4): 415-425. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

107. Diergaarde B, Tiemersma EW, Braam H, Van Muijen GN, Nagengast FM, Kok FJ et al. Dietary factors and truncating APC mutations in sporadic colorectal adenomas. Int J Cancer 2005; 113(1): 126-132. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

108. Diergaarde B, Van Geloof WL, Van Muijen GN, Kok FJ, Kampman E. Dietary factors and the occurrence of truncating APC mutations in sporadic colon carcinomas: a Dutch population-based study. Carcinogenesis 2003; 24(2): 283-290. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

109. Diergaarde B, Van Geloof WL, Van Muijen GNP, Kok FJ, Kampman E. Diet and truncating APC mutations in sporadic colon tumours. In: Riboli E, Lambert R (Ed). Nutrition and lifestyle: opportunities for cancer prevention. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2002. S. 505-506. (IARC Scientific Publications; Band 156). − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

110. Diergaarde B, Vrieling A, Van Kraats AA, Van Muijen GN, Kok FJ, Kampman E. Cigarette smoking and genetic alterations in sporadic colon carcinomas. Carcinogenesis 2003; 24(3): 565-571. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

111. Dolzan V, Ravnik-Glavac M, Breskvar K. Genetic polymorphisms of xenobiotic metabolizing enzymes in human colorectal cancer. Radiol Oncol 1998; 32(1): 35-39. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

112. Dong C, Hemminki K. Multiple primary cancers of the colon, breast and skin (melanoma) as models for polygenic cancers. Int J Cancer 2001; 92(6): 883-887. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

113. Dong C, Hemminki K. Modification of cancer risks in offspring by sibling and parental cancers from 2,112,616 nuclear families. Int J Cancer 2001; 92(1): 144-150. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

114. Doria-Rose VP, Newcomb PA, Levin TR, Conell C, Weiss N. Risk factors for distal colon and rectal cancer following a negative screening sigmoidoscopy. Gastroenterology 2011; 140(5 Suppl 1): S406. − **Ausschlussgrund: EA5** (Vollpublikation)

115. Duncan JL, Kyle J. Family incidence of carcinoma of the colon and rectum in north-east Scotland. Gut 1982; 23(2): 169-171. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

116. Dunstone GH, Knaggs TW. Familial cancer of the colon and rectum. J Med Genet 1972; 9(4): 451-456. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

117. Eren F, Akkiprik M, Atug Ö, Sönmez Ö, Tahan G, Özdemir F et al. R72P polymorphism of TP53 in ulcerative colitis patients is associated with the incidence of colectomy, use of steroids and the presence of a positive family history. Pathol Oncol Res 2010; 16(4): 563-568. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

118. Erlinger TP, Platz EA, Rifai N, Helzlsouer KJ. C-reactive protein and the risk of incident colorectal cancer. JAMA 2004; 291(5): 585-590. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

119. Evans RC, Fear S, Ashby D, Hackett A, Williams E, Van der Vliet M et al. Diet and colorectal cancer: an investigation of the lectin/galactose hypothesis. Gastroenterology 2002; 122(7): 1784-1792. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

120. Exbrayat C, Poncet F, Billette de Villemeur A, Garnier A, Bureau du Colombier P. Colonoscopy practices, and colorectal cancer and polyp screening, as assessed in the French district of Isere from May to July in 2004. Gastroenterol Clin Biol 2010; 34(12): 702-711. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

121. Faivre J, Boutron MC, Senesse P, Couillault C, Belighiti C, Meny B. Environmental and familial risk factors in relation to the colorectal adenoma-carcinoma sequence: results of a case-control study in Burgundy (France). Eur J Cancer Prev 1997; 6(2): 127-131. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

122. Fazio L, Cotterchio M, Manno M, McLaughlin J, Gallinger S. Association between colonic screening, subject characteristics, and stage of colorectal cancer. Am J Gastroenterol 2005; 100(11): 2531-2539. − **Ausschlussgrund: EA1** (Population)

123. Fernandez E, D'Avanzo B, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C. Diet diversity and the risk of colorectal cancer in Northern Italy. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996; 5(6): 433-436. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

124. Fernandez E, Gallus S, La Vecchia C, Talamini R, Negri E, Franceschi S. Family history and environmental risk factors for colon cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004; 13(4): 658-661. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

125. Fernandez E, La Vecchia C, Braga C, Talamini R, Negri E, Parazzini F et al. Hormone replacement therapy and risk of colon and rectal cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998; 7(4): 329-333. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

126. Fernandez E, La Vecchia C, D'Avanzo B, Negri E, Franceschi S. Risk factors for colorectal cancer in subjects with family history of the disease. Br J Cancer 1997; 75(9): 1381-1384. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

127. Fernandez E, La Vecchia C, Franceschi S, Braga C, Talamini R, Negri E et al. Oral contraceptive use and risk of colorectal cancer. Epidemiology 1998; 9(3): 295-300. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

128. Fernandez E, La Vecchia C, Talamini R, Negri E. Joint effects of family history and adult life dietary risk factors on colorectal cancer risk. Epidemiology 2002; 13(3): 360-363. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

129. Ferrandez A, Sostres C, Strunk M, Roncales P, Polo-Tomas M, Sopena F et al. PTSG2 polymorphisms and risk of colonic neoplasia in first-degree relatives of patients with colorectal cancer. Gastroenterology 2009; 136(Suppl 1): A300. − **Ausschlussgrund: EA5** (Vollpublikation)

130. Ferrari P, Jenab M, Norat T, Moskal A, Slimani N, Olsen A et al. Lifetime and baseline alcohol intake and risk of colon and rectal cancers in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Int J Cancer 2007; 121(9): 2065-2072. − **Ausschlussgrund: EA2** (Prognostische Merkmale)

131. Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, Kirkner GJ, Hankinson SE, Hollis BW et al. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004; 13(9): 1502-1508. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

132. Feydy P. Colonoscopic screening in first degree relatives of patients with colorectal cancer [Französisch]. Gastroenterol Clin Biol 1993; 17(5): 409-410. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

133. Figueiredo JC, Levine AJ, Lee WH, Conti DV, Poynter JN, Campbell PT et al. Genes involved with folate uptake and distribution and their association with colorectal cancer risk. Cancer Causes Control 2010; 21(4): 597-608. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

134. Fisher G, Armstrong B. Familial colorectal cancer and the screening of family members. Med J Aust 1989; 150(1): 22-25. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

135. Flood A, Mai V, Pfeiffer R, Kahle L, Remaley AT, Lanza E et al. Elevated serum concentrations of insulin and glucose increase risk of recurrent colorectal adenomas. Gastroenterology 2007; 133(5): 1423-1429. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

136. Flood A, Peters U, Jenkins DJ, Chatterjee N, Subar AF, Church TR et al. Carbohydrate, glycemic index, and glycemic load and colorectal adenomas in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Screening Study. Am J Clin Nutr 2006; 84(5): 1184-1192. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

137. Flood A, Rastogi T, Wirfalt E, Mitrou PN, Reedy J, Subar AF et al. Dietary patterns as identified by factor analysis and colorectal cancer among middle-aged Americans. Am J Clin Nutr 2008; 88(1): 176-184. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

138. Fossi S, Bazzoli F, Ricciardiello L, Nicolini G, Zagari RM, Pozzato P et al. Incidence and recurrence rates of colorectal adenomas in first-degree asymptomatic relatives of patients with colon cancer. Am J Gastroenterol 2001; 96(5): 1601-1604. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

139. Frank B, Burwinkel B, Bermejo JL, Forsti A, Hemminki K, Houlston R et al. Ten recently identified associations between nsSNPs and colorectal cancer could not be replicated in German families. Cancer Lett 2008; 271(1): 153-157. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

140. Frank B, Hemminki K, Brenner H, Hoffmeister M, Chang-Claude J, Burwinkel B. ARLTS1 variants and risk of colorectal cancer. Cancer Lett 2006; 244(2): 172-175. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

141. Fredrikson M, Axelson O, Sun XF, Arbman G, Nilsson E, Nordenskjold B et al. A pilot study on risk factors and p53 gene expression in colorectal cancer. Br J Cancer 1996; 73(11): 1428-1430. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

142. Freedman AN, Michalek AM, Marshall JR, Mettlin CJ, Petrelli NJ, Black JD et al. Familial and nutritional risk factors for p53 overexpression in colorectal cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996; 5(4): 285-291. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

143. Freedman AN, Michalek AM, Marshall JR, Mettlin CJ, Petrelli NJ, Zhang ZF et al. The relationship between smoking exposure and p53 overexpression in colorectal cancer. Br J Cancer 1996; 73(8): 902-908. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

144. Freedman AN, Slattery ML, Ballard-Barbash R, Willis G, Cann BJ, Pee D et al. Colorectal cancer risk prediction tool for white men and women without known susceptibility. J Clin Oncol 2009; 27(5): 686-693. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

145. Freedman RA, Garber JE. Family cancer history: healthy skepticism required. J Natl Cancer Inst 2011; 103(10): 776-777. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

146. Freire P, Portela F, Donato MM, Figueiredo P, Ferreira M, Amaro P et al. CARD15 mutations and colorectal cancer in a South European country. Int J Colorectal Dis 2010; 25(10): 1211-1219. − **Ausschlussgrund: EA2** (Prognostische Merkmale)

147. Friedman GD, Coates AO, Potter JD, Slattery ML. Drugs and colon cancer. Pharmacoepidemiol Drug Saf 1998; 7(2): 99-106. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

148. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Stampfer MJ, Rosner B et al. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. N Engl J Med 1999; 340(3): 169-176. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

149. Fuchs CS, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Stampfer MJ, Speizer FE et al. The influence of folate and multivitamin use on the familial risk of colon cancer in women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002; 11(3): 227-234. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

150. Gaglia P, Atkin WS, Whitelaw S, Talbot IC, Williams CB, Northover JMA et al. Variables associated with the risk of colorectal adenomas in asymptomatic patients with a family history of colorectal cancer. Gut 1995; 36(3): 385-390. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

151. Galandiuk S, Fazio VW, Jagelman DG, Lavery IC, Weakley FA, Petras RE et al. Villous and tubulovillous adenomas of the colon and rectum: a retrospective review, 1964-1985. Am J Surg 1987; 153(1): 41-47. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

152. Gapstur SM, Potter JD, Folsom AR. Alcohol consumption and colon and rectal cancer in postmenopausal women. Int J Epidemiol 1994; 23(1): 50-57. − **Ausschlussgrund: EA2** (Prognostische Merkmale)

153. Garabrant DH, Peters RK, Homa DM. Asbestos and colon cancer: lack of association in a large case-control study. Am J Epidemiol 1992; 135(8): 843-853. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

154. Garcia-Rodriguez LA, Huerta-Alvarez C. Reduced risk of colorectal cancer among long-term users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs. Epidemiology 2001; 12(1): 88-93. − **Ausschlussgrund: EA2** (Prognostische Merkmale)

155. Gerhardsson de Verdier M, Romelsjo A, Lundberg M. Alcohol and cancer of the colon and rectum. Eur J Cancer Prev 1993; 2(5): 401-408. − **Ausschlussgrund: EA2** (Prognostische Merkmale)

156. Ghadirian P, Cadotte M, Lacroix A, Baillargeon J, Perret C. Colon cancer in seven siblings. Eur J Cancer 1993; 29A(11): 1553-1556. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

157. Ghadirian P, Lacroix A, Maisonneuve P, Perret C, Potvin C, Gravel D et al. Nutritional factors and colon carcinoma: a case-control study involving French Canadians in Montreal, Quebec, Canada. Cancer 1997; 80(5): 858-864. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

158. Gibbs P, Steel S, McLaughlin S, Jones I, Faragher I, Skinner I et al. Type 2 diabetes mellitus, smoking, and colorectal cancer. Am J Gastroenterol 2007; 102(4): 909-910. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

159. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. Ann Intern Med 1995; 122(5): 327-334. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

160. Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter D, Rosner BA, Willett WC et al. A prospective study of cigarette smoking and risk of colorectal adenoma and colorectal cancer in U.S. women. J Natl Cancer Inst 1994; 86(3): 192-199. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

161. Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Physical activity, obesity, and risk of colorectal adenoma in women (United States). Cancer Causes Control 1996; 7(2): 253-263. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

162. Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Alcohol, low-methionine–low-folate diets, and risk of colon cancer in men. J Natl Cancer Inst 1995; 87(4): 265-273. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

163. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Kearney J et al. A prospective study of cigarette smoking and risk of colorectal adenoma and colorectal cancer in U.S. men. J Natl Cancer Inst 1994; 86(3): 183-191. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

164. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Willett WC. Aspirin use and the risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals. Ann Intern Med 1994; 121(4): 241-246. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

165. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Willett WC. Intake of fat, meat, and fiber in relation to risk of colon cancer in men. Cancer Res 1994; 54(9): 2390-2397. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

166. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Fuchs C, Rosner BA et al. Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. Ann Intern Med 1998; 129(7): 517-524. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

167. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB, Trichopoulos D, Rosner BA et al. Folate, methionine, and alcohol intake and risk of colorectal adenoma. J Natl Cancer Inst 1993; 85(11): 875-884. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

168. Goldbohm RA, Van den Brandt PA, Van 't Veer P, Dorant E, Sturmans F, Hermus RJ. Cholecystectomy and colorectal cancer: evidence from a cohort study on diet and cancer. Int J Cancer 1993; 53(5): 735-739. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

169. Goldbohm RA, Van den Brandt PA, Van 't Veer P, Dorant E, Sturmans F, Hermus RJ. Prospective study on alcohol consumption and the risk of cancer of the colon and rectum in the Netherlands. Cancer Causes Control 1994; 5(2): 95-104. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

170. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. J Natl Cancer Inst 1994; 86(21): 1600-1608. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

171. Gray-McGuire C, Guda K, Adrianto I, Lin CP, Natale L, Potter JD et al. Confirmation of linkage to and localization of familial colon cancer risk haplotype on chromosome 9q22. Cancer Res 2010; 70(13): 5409-5418. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

172. Grodstein F, Martinez ME, Platz EA, Giovannucci E, Colditz GA, Kautzky M et al. Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. Ann Intern Med 1998; 128(9): 705-712. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

173. Grunhage F, Jungck M, Lamberti C, Berg C, Becker U, Schulte-Witte H et al. Association of familial colorectal cancer with variants in the E-cadherin (CDH1) and cyclin D1 (CCND1) genes. Int J Colorectal Dis 2008; 23(2): 147-154. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

174. Grunhage F, Jungck M, Lamberti C, Keppeler H, Becker U, Schulte-Witte H et al. Effects of common haplotypes of the ileal sodium dependent bile acid transporter gene on the development of sporadic and familial colorectal cancer: a case control study. BMC Med Genet 2008; 9: 70. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

175. Guillem JG, Bastar AL, Ng J, Huhn JL, Cohen AM. Clustering of colorectal cancer in families of probands under 40 years of age. Dis Colon Rectum 1996; 39(9): 1004-1007. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

176. Guillem JG, Forde KA, Treat MR, Neugut AI, O'Toole KM, Diamond BE. Colonoscopic screening for neoplasms in asymptomatic first-degree relatives of colon cancer patients: a controlled, prospective study. Dis Colon Rectum 1992; 35(6): 523-529. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

177. Guillem JG, Puig-La Calle J Jr, Cellini C, Murray M, Ng J, Fazzari M et al. Varying features of early age-of-onset "sporadic" and hereditary nonpolyposis colorectal cancer patients. Dis Colon Rectum 1999; 42(1): 36-42. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

178. Guo X, Zhang L, Wu M, Wang N, Liu Y, Er L et al. Association of the DNMT3B polymorphism with colorectal adenomatous polyps and adenocarcinoma. Mol Biol Rep 2010; 37(1): 219-225. − **Ausschlussgrund: EA6** (westliche Industrienationen)

179. Gupta AK, Samadder J, Elliott EE, Sethi S, Schoenfeld PS. Prevalence and risk factors for adenomas in 40-49 year old individuals with a family history of colon cancer. Gastrointest Endosc 2010; 71(5): AB192. − **Ausschlussgrund: EA5** (Vollpublikation)

180. Gutpa A, Samadder J, Elliott EE, Sethi S, Schoenfeld PS. Impact of family history of polyps on prevalence and risk factors for adenomas in 40-49 year old individuals. Gastroenterology 2010; 138(Suppl 1): S477. − **Ausschlussgrund: EA5** (Vollpublikation)

181. Hakama M. Family history in colorectal cancer surveillance strategies. Lancet 2006; 368(9530): 101-103. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

182. Hall MN, Chavarro JE, Lee IM, Willett WC, Ma J. A 22-year prospective study of fish, n-3 fatty acid intake, and colorectal cancer risk in men. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17(5): 1136-1143. − **Ausschlussgrund: EA2** (Prognostische Merkmale)

183. Hall NR, Bishop DT, Stephenson BM, Finan PJ. Hereditary susceptibility to colorectal cancer: relatives of early onset cases are particularly at risk. Dis Colon Rectum 1996; 39(7): 739-743. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

184. Hall NR, Finan PJ, Ward B, Turner G, Bishop DT. Genetic susceptibility to colorectal cancer in patients under 45 years of age. Br J Surg 1994; 81(10): 1485-1489. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

185. Harris RE, Beebe-Donk J, Alshafie GA. Cancer chemoprevention by cyclooxygenase 2 (COX-2) blockade: results of case control studies. In: Randall EH (Ed). Inflammation in the pathogenesis of chronic diseases: the COX-2 controversy. New York: Springer; 2007. S. 193-212. (Subcellular Biochemistry; Band 42). − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

186. Hauret KG, Bostick RM, Matthews CE, Hussey JR, Fina MF, Geisinger KR et al. Physical activity and reduced risk of incident sporadic colorectal adenomas: observational support for mechanisms involving energy balance and inflammation modulation. Am J Epidemiol 2004; 159(10): 983-992. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

187. Hayes RB, Reding D, Kopp W, Subar AF, Bhat N, Rothman N et al. Etiologic and early marker studies in the prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) cancer screening trial. Control Clin Trials 2000; 21(6 Suppl): 349S-355S. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

188. Hemminki K, Chen B. Familial risk for colon and rectal cancers. Int J Cancer 2004; 111(5): 809-810. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

189. Hemminki K, Chen B. Familial association of colorectal adenocarcinoma with cancers at other sites. Eur J Cancer 2004; 40(16): 2480-2487. − **Ausschlussgrund: A1** (Mehrfachpublikation)

190. Hemminki K, Chen B. Familial risk for colorectal cancers are mainly due to heritable causes. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004; 13(7): 1253-1256. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

191. Hemminki K, Chen B. Familial risks for colorectal cancer show evidence on recessive inheritance. Int J Cancer 2005; 115(5): 835-838. − **Ausschlussgrund: A1** (Mehrfachpublikation)

192. Hemminki K, Granstrom C, Chen B. The Swedish Family-Cancer Database: update, application to colorectal cancer and clinical relevance. Hered Cancer Clin Pract 2005; 3(1): 7-18. − **Ausschlussgrund: A1** (Mehrfachpublikation)

193. Hemminki K, Kyyronen P. Familial cancer risks in affected sibships: results from the Swedish family-cancer database. Genet Epidemiol 2000; 19(2): 149-159. − **Ausschlussgrund: A1** (Mehrfachpublikation)

194. Hemminki K, Li X. Familial colorectal adenocarcinoma and hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a nationwide epidemiological study from Sweden. Br J Cancer 2001; 84(7): 969-974. − **Ausschlussgrund: A1** (Mehrfachpublikation)

195. Hemminki K, Santi I, Weires M, Thomsen H, Sundquist J, Bermejo JL. Tumor location and patient characteristics of colon and rectal adenocarcinomas in relation to survival and TNM classes. BMC Cancer 2010; 10: 688. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

196. Hemminki K, Sundquist J, Bermejo JL. How common is familial cancer? Ann Oncol 2008; 19(1): 163-167. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

197. Hemminki K, Sundquist J, Brandt A. Familial mortality and familial incidence in cancer. J Clin Oncol 2011; 29(6): 712-718. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

198. Hemminki K, Vaittinen P. Effect of paternal and maternal cancer on cancer in the offspring: a population-based study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1997; 6(12): 993-997. − **Ausschlussgrund: A1** (Mehrfachpublikation)

199. Hemminki K, Vaittinen P. Familial cancer in Sweden: population-based study. Int J Oncol 1997; 11(2): 273-280. − **Ausschlussgrund: A1** (Mehrfachpublikation)

200. Hemminki K, Vaittinen P. Familial risks in in situ cancers from the Family-Cancer Database. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998; 7(10): 865-868. − **Ausschlussgrund: A1** (Mehrfachpublikation)

201. Hemminki K, Vaittinen P. Familial cancers in a nationwide family cancer database: age distribution and prevalence. Eur J Cancer 1999; 35(7): 1109-1117. − **Ausschlussgrund: A1** (Mehrfachpublikation)

202. Hemminki K, Vaittinen P, Kyyronen P. Age-specific familial risks in common cancers of the offspring. Int J Cancer 1998; 78(2): 172-175. − **Ausschlussgrund: A1** (Mehrfachpublikation)

203. Hemminki K, Vaittinen P, Kyyronen P. Modification of cancer risk in offspring by parental cancer (Sweden). Cancer Causes Control 1999; 10(2): 125-129. − **Ausschlussgrund: A1** (Mehrfachpublikation)

204. Hidalgo Pascual M, Moreno Sanz C, Moreno Gonzalez E, Jimenez Romero C, Rodriguez Romano D, Manzanera Diaz M. The incidence, prognostic factors and survival in young adults with colorectal adenocarcinoma [Spanisch]. Rev Esp Enferm Dig 1995; 87(6): 431-436. − **Ausschlussgrund: EA1** (Population)

205. Hlavaty T, Lukac L, Huorka M, Bezayova T, Duris I. Positive family history promotes participation in colorectal cancer screening. Bratisl Lek Listy 2005; 106(10): 318-323. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

206. Hoff G, Larsen S. Epidemiology of polyps in the rectum and sigmoid colon: discriminant analysis for identification of individuals at risk of developing colorectal neoplasia. Scand J Gastroenterol 1986; 21(7): 848-852. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

207. Hoffmeister M, Schmitz S, Karmrodt E, Stegmaier C, Haug U, Arndt V et al. Male sex and smoking have a larger impact on the prevalence of colorectal neoplasia than family history of colorectal cancer. Clin Gastroenterol Hepatol 2010; 8(10): 870-876. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

208. Honjo S, Kono S, Shinchi K, Wakabayashi K, Todoroki I, Sakurai Y et al. The relation of smoking, alcohol use and obesity to risk of sigmoid colon and rectal adenomas. Jpn J Cancer Res 1995; 86(11): 1019-1026. − **Ausschlussgrund: EA6** (westliche Industrienationen)

209. Howarth NC, Murphy SP, Wilkens LR, Henderson BE, Kolonel LN. The association of glycemic load and carbohydrate intake with colorectal cancer risk in the Multiethnic Cohort Study. Am J Clin Nutr 2008; 88(4): 1074-1082. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

210. Hu J, Morrison H, Mery L, DesMeules M, Macleod M. Diet and vitamin or mineral supplementation and risk of colon cancer by subsite in Canada. Eur J Cancer Prev 2007; 16(4): 275-291. − **Ausschlussgrund: EA2** (Prognostische Merkmale)

211. Huang K, Sandler RS, Millikan RC, Schroeder JC, North KE, Hu J. GSTM1 and GSTT1 polymorphisms, cigarette smoking, and risk of colon cancer: a population-based case-control study in North Carolina (United States). Cancer Causes Control 2006; 17(4): 385-394. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

212. Huber A, Bentz EK, Schneeberger C, Huber JC, Hefler L, Tempfer C. Ten polymorphisms of estrogen-metabolizing genes and a family history of colon cancer: an association study of multiple gene-gene interactions. J Soc Gynecol Investig 2005; 12(7): e51-e54. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

213. Huhn S, Ingelfinger D, Bermejo JL, Bevier M, Pardini B, Naccarati A et al. Polymorphisms in CTNNBL1 in relation to colorectal cancer with evolutionary implications. Int J Mol Epidemiol Genet 2011; 2(1): 36-50. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

214. Hunt LM, Hardcastle JD, Armitage NC. Colonoscopy for all first-degree relatives of patients with colorectal cancer. Br J Surg 1995; 82(12): 1644. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

215. Huppe D, Lemberg L, Felten G. Diagnostische Bedeutung und Akzeptanz der Vorsorgekoloskopie: erste Ergebnisse. Z Gastroenterol 2004; 42(7): 591-598. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

216. Il'yasova D, Arab L, Martinchik A, Sdvizhkov A, Urbanovich L, Weisgerber U. Black tea consumption and risk of rectal cancer in Moscow population. Ann Epidemiol 2003; 13(6): 405-411. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

217. Il'yasova D, Martin C, Sandler RS. Tea intake and risk of colon cancer in African-Americans and Whites: North Carolina colon cancer study. Cancer Causes Control 2003; 14(8): 767-772. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

218. Imperiale TF, Kahi CJ, Stuart JS, Qi R, Born LJ, Glowinski EA et al. Risk factors for advanced sporadic colorectal neoplasia in persons younger than age 50. Cancer Detect Prev 2008; 32(1): 33-38. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

219. Imperiali G, Minoli G. Colonic neoplasm in asymptomatic patients with family history of colon cancer: results of a colonoscopic prospective and controlled study; results of a pilot study of endoscopic screening of first degree relatives of colorectal cancer patients in Italy. Gastrointest Endosc 1999; 49(1): 132-133. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

220. Ink O, Anciaux ML, Buffet C, Eugene C, Pelletier G, Quevauvilliers J et al. Colonic endoscopic screening and familial antecedent of sporadic rectocolonic cancer: controlled prospective study [Französisch]. Gastroenterol Clin Biol 1989; 13(12): 1060-1064. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

221. Iwasaki J, Sano Y, Fu KI, Machida A, Okuno T, Kuwamura H et al. Depressed-type (0-IIc) colorectal neoplasm in patients with family history of first-degree relatives with colorectal cancer: a cross-sectional study. World J Gastroenterol 2006; 12(19): 3082-3087. − **Ausschlussgrund: EA6** (westliche Industrienationen)

222. Jacobs ET, Ahnen DJ, Ashbeck EL, Baron JA, Greenberg ER, Lance P et al. Association between body mass index and colorectal neoplasia at follow-up colonoscopy: a pooling study. Am J Epidemiol 2009; 169(6): 657-666. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

223. Jacobs ET, Martinez ME, Alberts DS, Jiang R, Lance P, Lowe KA et al. Association between body size and colorectal adenoma recurrence. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5(8): 982-990. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

224. Jain M, Cook GM, Davis FG, Grace MG, Howe GR, Miller AB. A case-control study of diet and colo-rectal cancer. Int J Cancer 1980; 26(6): 757-768. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

225. Jedrychowski W, Maugeri U, Pac A, Sochacka-Tatara E, Galas A. Protective effect of fish consumption on colorectal cancer risk: hospital-based case-control study in Eastern Europe. Ann Nutr Metab 2008; 53(3-4): 295-302. − **Ausschlussgrund: EA2** (Prognostische Merkmale)

226. Jedrychowski W, Maugeri U, Popiela T, Kulig J, Sochacka-Tatara E, Pac A et al. Case-control study on beneficial effect of regular consumption of apples on colorectal cancer risk in a population with relatively low intake of fruits and vegetables. Eur J Cancer Prev 2010; 19(1): 42-47. − **Ausschlussgrund: EA2** (Prognostische Merkmale)

227. Jenkins MA, Baglietto L, Dite GS, Jolley DJ, Southey MC, Whitty J et al. After hMSH2 and hMLH1: what next? Analysis of three-generational, population-based, early-onset colorectal cancer families. Int J Cancer 2002; 102(2): 166-171. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

228. Jensen OM, Maclennan R. Dietary factors and colorectal cancer in Scandinavia. Isr J Med Sci 1979; 15(4): 329-334. − **Ausschlussgrund: EA2** (Prognostische Merkmale)

229. Jiang Q, Chen K, Ma X, Li Q, Yu W, Shu G et al. Diets, polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase, and the susceptibility of colon cancer and rectal cancer. Cancer Detect Prev 2005; 29(2): 146-154. − **Ausschlussgrund: EA6** (westliche Industrienationen)

230. Johns LE, Kee F, Collins BJ, Patterson CC, Houlston RS. Colorectal cancer mortality in first-degree relatives of early-onset colorectal cancer cases. Dis Colon Rectum 2002; 45(5): 681-686. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

231. Juarranz M, Calle-Puron ME, Gonzalez-Navarro A, Regidor-Poyatos E, Soriano T, Martinez-Hernandez D et al. Physical exercise, use of Plantago ovata and aspirin, and reduced risk of colon cancer. Eur J Cancer Prev 2002; 11(5): 465-472. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

232. Juarranz Sanz M, Soriano Llora T, Calle Puron ME, Martinez Hernandez D, Gonzalez Navarro A, Dominguez Rojas V. Influence of the diet on the development of colorectal cancer in a population of Madrid [Spanisch]. Rev Clin Esp 2004; 204(7): 355-361. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

233. Kabat GC, Shikany JM, Beresford SA, Caan B, Neuhouser ML, Tinker LF et al. Dietary carbohydrate, glycemic index, and glycemic load in relation to colorectal cancer risk in the Women's Health Initiative. Cancer Causes Control 2008; 19(10): 1291-1298. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

234. Kahn HS, Tatham LM, Thun MJ, Heath CW Jr. Risk factors for self-reported colon polyps. J Gen Intern Med 1998; 13(5): 303-310. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

235. Kampman E, Bijl AJ, Kok C, Van't Veer P. Reproductive and hormonal factors in male and female colon cancer. Eur J Cancer Prev 1994; 3(4): 329-336. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

236. Kampman E, Giovannucci E, Van 't Veer P, Rimm E, Stampfer MJ, Colditz GA et al. Calcium, vitamin D, dairy foods, and the occurrence of colorectal adenomas among men and women in two prospective studies. Am J Epidemiol 1994; 139(1): 16-29. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

237. Kampman E, Potter JD, Slattery ML, Caan BJ, Edwards S. Hormone replacement therapy, reproductive history, and colon cancer: a multicenter, case-control study in the United States. Cancer Causes Control 1997; 8(2): 146-158. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

238. Kampman E, Slattery ML, Caan B, Potter JD. Calcium, vitamin D, sunshine exposure, dairy products and colon cancer risk (United States). Cancer Causes Control 2000; 11(5): 459-466. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

239. Kampman E, Van 't Veer P, Hiddink GJ, Van Aken-Schneijder P, Kok FJ, Hermus RJ. Fermented dairy products, dietary calcium and colon cancer: a case-control study in the Netherlands. Int J Cancer 1994; 59(2): 170-176. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

240. Kampman E, Verhoeven D, Sloots L, Van 't Veer P. Vegetable and animal products as determinants of colon cancer risk in Dutch men and women. Cancer Causes Control 1995; 6(3): 225-234. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

241. Karner-Hanusch J, Mittlböck M, Fillipitsch T, Herbst F. Family history as a marker of risk for colorectal cancer: Austrian experience. World J Surg 1997; 21(2): 205-209. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

242. Kastrinos F, Steyerberg EW, Balmaa J, Syngal S. A comprehensive analysis of the phenotypic manifestations of mismatch repair gene mutations: comparing MSH6 with MLH1 and MSH2 mutation carriers. Gastroenterology 2009; 136(Suppl 1): A449-A450. − **Ausschlussgrund: EA5** (Vollpublikation)

243. Kato I, Tominaga S, Matsuura A, Yoshii Y, Shirai M, Kobayashi S. A comparative case-control study of colorectal cancer and adenoma. Jpn J Cancer Res 1990; 81(11): 1101-1108. − **Ausschlussgrund: EA6** (westliche Industrienationen)

244. Kearney J, Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A et al. Diet, alcohol, and smoking and the occurrence of hyperplastic polyps of the colon and rectum (United States). Cancer Causes Control 1995; 6(1): 45-56. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

245. Kee F, Collins BJ. Families at risk of colorectal cancer: who are they? Gut 1992; 33(6): 787-790. − **Ausschlussgrund: EA1** (Population)

246. Kee F, Collins BJ, Patterson CC. Prognosis in familial non-polyposis colorectal cancer. Gut 1991; 32(5): 513-516. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

247. Kee F, Patterson CC, Collins BJ, Boyd SM, Sloan J. Histologic characteristics and outcome of familial non-polyposis colorectal carcinoma. Scand J Gastroenterol 1991; 26(4): 419-424. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

248. Keku TO, Millikan RC, Martin C, Rahkra-Burris TK, Sandler RS. Family history of colon cancer: what does it mean and how is it useful? Am J Prev Med 2003; 24(2): 170-176. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

249. Kerber RA, Slattery ML, Potter JD, Caan BJ, Edwards SL. Risk of colon cancer associated with a family history of cancer or colorectal polyps: the Diet, Activity, and Reproduction in Colon Cancer Study. Int J Cancer 1998; 78(2): 157-160. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

250. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Preliminary communication: glycated hemoglobin, diabetes, and incident colorectal cancer in men and women; a prospective analysis from the European Prospective Investigation into Cancer-Norfolk Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004; 13(6): 915-919. − **Ausschlussgrund: EA2** (Prognostische Merkmale)

251. Kim IK, Im JP, Kim D, Lim SH, Park MJ, Kim JS et al. The association between helicobacter pylori seropositivity and colorectal adenoma: a case-control study. Gastroenterology 2010; 138(Suppl 1): S182. − **Ausschlussgrund: EA5** (Vollpublikation)

252. Kim JI, Park YJ, Kim KH, Kim JI, Song BJ, Lee MS et al. HOGG1 Ser326Cys polymorphism modifies the significance of the environmental risk factor for colon cancer. World J Gastroenterol 2003; 9(5): 956-960. − **Ausschlussgrund: EA6** (westliche Industrienationen)

253. Kim MK, Sasaki S, Otani T, Tsugane S. Dietary patterns and subsequent colorectal cancer risk by subsite: a prospective cohort study. Int J Cancer 2005; 115(5): 790-798. − **Ausschlussgrund: EA6** (westliche Industrienationen)

254. Kirchhoff AC, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Nichols HB, Hampton JM. Family history and colorectal cancer survival in women. Fam Cancer 2008; 7(4): 287-292. − **Ausschlussgrund: EA1** (Population)

255. Konings EJM, Goldbohm RA, Brants HAM, Saris WHM, Van den Brandt PA. Intake of dietary folate vitamers and risk of colorectal carcinoma: results from the Netherlands Cohort Study. Cancer 2002; 95(7): 1421-1433. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

256. Kune G. The Melbourne Colorectal Cancer Study: 30th anniversary. Asia Pac J Clin Oncol 2009; 5(Suppl 2): A143. − **Ausschlussgrund: EA5** (Vollpublikation)

257. Kune GA. The Melbourne Colorectal Cancer Study: reflections on a 30-year experience. Med J Aust 2010; 193(11-12): 648-652. − **Ausschlussgrund: A1** (Mehrfachpublikation)

258. Kune GA, Bannerman S, Watson LF. Attributable risk for diet, alcohol, and family history in the Melbourne Colorectal Cancer Study. Nutr Cancer 1992; 18(3): 231-235. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

259. Kune GA, Kune S, Read A, MacGowan K, Penfold C, Watson LF. Colorectal polyps, diet, alcohol, and family history of colorectal cancer: a case-control study. Nutr Cancer 1991; 16(1): 25-30. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

260. Kune GA, Kune S, Watson LF. The Melbourne Colorectal Cancer Study: characterization of patients with a family history of colorectal cancer. Dis Colon Rectum 1987; 30(8): 600-606. − **Ausschlussgrund: EA1** (Population)

261. Kune GA, Kune S, Watson LF. Colorectal cancer risk, chronic illnesses, operations, and medications: case control results from the Melbourne Colorectal Cancer Study. Cancer Res 1988; 48(15): 4399-4404. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

262. Kune GA, Kune S, Watson LF. Children, age at first birth, and colorectal cancer risk: data from the Melbourne Colorectal Cancer Study. Am J Epidemiol 1989; 129(3): 533- 542. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

263. Kune GA, Kune S, Watson LF. Oral contraceptive use does not protect against large bowel cancer. Contraception 1990; 41(1): 19-25. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

264. Kune GA, Kune S, Watson LF. The effect of family history of cancer, religion, parity and migrant status on survival in colorectal cancer. Eur J Cancer 1992; 28A(8-9): 1484-1487. − **Ausschlussgrund: EA1** (Population)

265. Kune GA, Kune S, Watson LF. Perceived religiousness is protective for colorectal cancer: data from the Melbourne Colorectal Cancer Study. J R Soc Med 1993; 86(11): 645-647. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

266. Kune GA, Kune S, Watson LF. Colorectal cancer risk, chronic illnesses, operations and medications: case control results from the Melbourne Colorectal Cancer Study. Int J Epidemiol 2007; 36(5): 951-957. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

267. Kune GA, Kune S, Watson LF, Bahnson CB. Personality as a risk factor in large bowel cancer: data from the Melbourne Colorectal Cancer Study. Psychol Med 1991; 21(1): 29-41. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

268. La Vecchia C, Braga C, Franceschi S, Dal Maso L, Negri E. Population-attributable risk for colon cancer in Italy. Nutr Cancer 1999; 33(2): 196-200. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

269. La Vecchia C, Ferraroni M, Mezzetti M, Enard L, Negri E, Franceschi S et al. Attributable risks for colorectal cancer in Northern Italy. Int J Cancer 1996; 66(1): 60-64. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

270. La Vecchia C, Negri E, Decarli A, Franceschi S. Diabetes mellitus and colorectal cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1997; 6(12): 1007-1010. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

271. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Gentile A. Family history and the risk of stomach and colorectal cancer. Cancer 1992; 70(1): 50-55. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

272. Larsson SC, Rafter J, Holmberg L, Bergkvist L, Wolk A. Red meat consumption and risk of cancers of the proximal colon, distal colon and rectum: the Swedish Mammography Cohort. Int J Cancer 2005; 113(5): 829-834. − **Ausschlussgrund: EA2** (Prognostische Merkmale)

273. Lascorz J, Forsti A, Chen B, Buch S, Steinke V, Rahner N et al. Genome-wide association study for colorectal cancer identifies risk polymorphisms in German familial cases and implicates MAPK signalling pathways in disease susceptibility. Carcinogenesis 2010; 31(9): 1612-1619. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

274. Lascorz J, Frsti A, Chen B, Vodicka P, Burwinkel B, Hemminki K. Genome-wide association study for colorectal cancer in German familial cases, and implication of MAPK signalling pathways in disease susceptibility. Hugo J 2010; 4(Suppl 1): 96. − **Ausschlussgrund: EA5** (Vollpublikation)

275. Lautrup C, Mikkelsen E, Lash TL, Katballe N, Sunde L. Risk in first degree relatives to patients with colorectal cancer. Fam Cancer 2011; 10(Suppl 1): S47-S48. − **Ausschlussgrund: EA5** (Vollpublikation)

276. Le Marchand L, Wilkens LR, Hankin JH, Kolonel LN, Lyu LC. A case-control study of diet and colorectal cancer in a multiethnic population in Hawaii (United States): lipids and foods of animal origin. Cancer Causes Control 1997; 8(4): 637-648. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

277. Le Marchand L, Wilkens LR, Hankin JH, Kolonel LN, Lyu LC. Independent and joint effects of family history and lifestyle on colorectal cancer risk: implications for prevention. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1999; 8(1): 45-51. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

278. Le Marchand L, Wilkens LR, Kolonel LN, Hankin JH, Lyu LC. Associations of sedentary lifestyle, obesity, smoking, alcohol use, and diabetes with the risk of colorectal cancer. Cancer Res 1997; 57(21): 4787-4794. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

279. Le Marchand L, Zhao LP, Quiaoit F, Wilkens LR, Kolonel LN. Family history and risk of colorectal cancer in the multiethic population of Hawaii. Am J Epidemiol 1996; 144(12): 1122-1128. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

280. Lee IM, Paffenbarger RS Jr. Quetelet's index and risk of colon cancer in college alumni. J Natl Cancer Inst 1992; 84(17): 1326-1331. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

281. Leu M, Reilly M, Czene K. Evaluation of bias in familial risk estimates: a study of common cancers using Swedish population-based registers. J Natl Cancer Inst 2008; 100(18): 1318-1325. − **Ausschlussgrund: A1** (Mehrfachpublikation)

282. Levi F, Pasche C, Lucchini F, La Vecchia C. Diabetes mellitus, family history, and colorectal cancer. J Epidemiol Community Health 2002; 56(6): 479-480. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

283. Lewander A, Butchi AKR, Gao J, He LJ, Lindblom A, Arbman G et al. Polymorphism in the promoter region of the NFKB1 gene increases the risk of sporadic colorectal cancer in Swedish but not in Chinese populations. Scand J Gastroenterol 2007; 42(11): 1332-1338. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

284. Li D, Jin C, McCulloch C, Kakar S, Berger BM, Imperiale TF et al. Association of large serrated polyps with synchronous advanced colorectal neoplasia. Am J Gastroenterol 2009; 104(3): 695-702. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

285. Li L, Plummer SJ, Thompson CL, Merkulova A, Acheson LS, Tucker TC et al. A common 8q24 variant and the risk of colon cancer: a population-based case-control study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17(2): 339-342. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

286. Li L, Plummer SJ, Thompson CL, Tucker TC, Casey G. Association between phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunit p85alpha Met326Ile genetic polymorphism and colon cancer risk. Clin Cancer Res 2008; 14(3): 633-637. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

287. Li L, Thompson CL, Berger NA, Redline S, Patel SR, Larkin E. Duration of sleep and risk of colorectal adenoma. J Clin Oncol 2010; 28(15 Suppl): e14023. − **Ausschlussgrund: EA5** (Vollpublikation)

288. Lieberman DA, Prindiville S, Weiss DG, Willett W. Risk factors for advanced colonic neoplasia and hyperplastic polyps in asymptomatic individuals. JAMA 2003; 290(22): 2959-2967. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

289. Lindgren G, Liljegren A, Jaramillo E, Rubio C, Lindblom A. Adenoma prevalence and cancer risk in familial non-polyposis colorectal cancer. Gut 2002; 50(2): 228-234. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

290. Lindstrom LS, Hall P, Hartman M, Wiklund F, Gronberg H, Czene K. Familial concordance in cancer survival: a Swedish population-based study. Lancet Oncol 2007; 8(11): 1001-1006. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

291. Lipkin M, Scherf S, Schechter L, Braun D Jr. Memorial hospital registry of population groups at high risk for cancer of the large intestine: age of onset of neoplasms. Prev Med 1980; 9(3): 335-345. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

292. Lipworth L, Bender TJ, Rossi M, Bosetti C, Negri E, Talamini R et al. Dietary vitamin D intake and cancers of the colon and rectum: a case-control study in Italy. Nutr Cancer 2009; 61(1): 70-75. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

293. Lohar P. Family history and colorectal cancer: is it worth the risk? Indian J Cancer 2010; 47(1): 3-5. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

294. Long MD, Martin CF, Galanko JA, Sandler RS. Hormone replacement therapy, oral contraceptive use, and distal large bowel cancer: a population-based case-control study. Am J Gastroenterol 2010; 105(8): 1843-1850. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

295. Longnecker MP. A case-control study of alcoholic beverage consumption in relation to risk of cancer of the right colon and rectum in men. Cancer Causes Control 1990; 1(1): 5-14. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

296. Longnecker MP, Gerhardsson le Verdier M, Frumkin H, Carpenter C. A case-control study of physical activity in relation to risk of cancer of the right colon and rectum in men. Int J Epidemiol 1995; 24(1): 42-50. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

297. Love JR. Colon cancer: screening family members; who, when and at what intervals? Can J Gastroenterol 1994; 8(5): 295-296. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

298. Lovett E. Familial factors in the etiology of carcinoma of the large bowel. Proc R Soc Med 1974; 67(8): 751-752. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

299. Lovett E. Family studies in cancer of the colon and rectum. Br J Surg 1976; 63(1): 13-18. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

300. Lubbe SJ, Webb EL, Chandler IP, Houlston RS. Implications of familial colorectal cancer risk profiles and microsatellite instability status. J Clin Oncol 2009; 27(13): 2238-2244. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

301. Luchtenborg M, Weijenberg MP, De Goeij AF, Wark PA, Brink M, Roemen GM et al. Meat and fish consumption, APC gene mutations and hMLH1 expression in colon and rectal cancer: a prospective cohort study (the Netherlands). Cancer Causes Control 2005; 16(9): 1041-1054. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

302. Lund Nilsen TI, Vatten LJ. Colorectal cancer associated with BMI, physical activity, diabetes, and blood glucose. In: Riboli E, Lambert R (Ed). Nutrition and lifestyle: opportunities for cancer prevention. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2002. S. 257-258. (IARC Scientific Publications; Band 156). − **Ausschlussgrund: EA2** (Prognostische Merkmale)

303. Lynch KL, Ahnen DJ, Byers T, Weiss DG, Lieberman DA. First-degree relatives of patients with advanced colorectal adenomas have an increased prevalence of colorectal cancer. Clin Gastroenterol Hepatol 2003; 1(2): 96-102. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

304. Ma J, Giovannucci E, Pollak M, Leavitt A, Tao Y, Gaziano JM et al. A prospective study of plasma C-peptide and colorectal cancer risk in men. J Natl Cancer Inst 2004; 96(7): 546-553. − **Ausschlussgrund: EA2** (Prognostische Merkmale)

305. Macklin MT. Inheritance of cancer of the stomach and large intestine in man. J Natl Cancer Inst 1960; 24(3): 551-571. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

306. Macrae FA, Good N, Young GP, Lane J, Bampton P, St John DJB et al. Both parents affected with bowel cancer affords risk equivalent to early age onset colorectal cancer. J Gastroenterol Hepatol 2010; 25(Suppl s3): A79. − **Ausschlussgrund: EA5** (Vollpublikation)

307. Maire P, Morichau Beauchant M, Drucker J. Familiar prevalence of colorectal cancer: a 3-year case-control study [Französisch]. Gastroenterol Clin Biol 1984; 8(1): 22-27. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

308. Marchand LL. Combined influence of genetic and dietary factors on colorectal cancer incidence in Japanese Americans. J Natl Cancer Inst Monogr 1999; (26): 101-105. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

309. Marcus PM, Newcomb PA, Storer BE. Early adulthood physical activity and colon cancer risk among Wisconsin women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1994; 3(8): 641-644. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

310. Martellucci J, Civitelli S, Dhamo A, Tanzini G. Familial colorectal cancer: a concept revisited. Colorectal Dis 2009; 11(2): 133-137. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

311. Martinelli M, Ugolini G, Scapoli L, Rivetti S, Lauriola M, Mattei G et al. The EGFR R521K polymorphism influences the risk to develop colorectal cancer. Cancer Biomark 2011; 8(2): 61-65. − **Ausschlussgrund: EA2** (Prognostische Merkmale)

312. Masoudi M, Saadat I, Omidvari S, Saadat M. Association between N142D genetic polymorphism of GSTO2 and susceptibility to colorectal cancer. Mol Biol Rep 2011; 38(7): 4309-4313. − **Ausschlussgrund: EA6** (westliche Industrienationen)

313. Mathew A, Peters U, Chatterjee N, Kulldorff M, Sinha R. Fat, fiber, fruits, vegetables, and risk of colorectal adenomas. Int J Cancer 2004; 108(2): 287-292. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

314. Maul JS, Burt RW, Cannon-Albright LA. A familial component to human rectal cancer, independent of colon cancer risk. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5(9): 1080-1084. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

315. McCullough ML, Robertson AS, Chao A, Jacobs EJ, Stampfer MJ, Jacobs DR et al. A prospective study of whole grains, fruits, vegetables and colon cancer risk. Cancer Causes Control 2003; 14(10): 959-970. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

316. Menges M, Fischinger J, Gartner B, Georg T, Woerdehoff D, Maier M et al. Screening colonoscopy in 40- to 50-year-old first-degree relatives of patients with colorectal cancer is efficient: a controlled multicentre study. Int J Colorectal Dis 2006; 21(4): 301-307. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

317. Meyer F, White E. Alcohol and nutrients in relation to colon cancer in middle-aged adults. Am J Epidemiol 1993; 138(4): 225-236. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

318. Michaud DS, Fuchs CS, Liu S, Willett WC, Colditz GA, Giovannucci E. Dietary glycemic load, carbohydrate, sugar, and colorectal cancer risk in men and women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14(1): 138-147. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

319. Michels KB, Willett WC, Fuchs CS, Giovannucci E. Coffee, tea, and caffeine consumption and incidence of colon and rectal cancer. J Natl Cancer Inst 2005; 97(4): 282-292. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

320. Mihajlovic-Bozic V. Risk factors for colorectal cancer. Arch Oncol 2004; 12(1): 45-49. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

321. Miller AB, Howe GR, Jain M, Craib KJ, Harrison L. Food items and food groups as risk factors in a case-control study of diet and colo-rectal cancer. Int J Cancer 1983; 32(2): 155-161. − **Ausschlussgrund: EA2** (Prognostische Merkmale)

322. Miller PE, Lazarus P, Lesko SM, Muscat JE, Harper G, Cross AJ et al. Diet index-based and empirically derived dietary patterns are associated with colorectal cancer risk. J Nutr 2010; 140(7): 1267-1273. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

323. Mitchell RJ, Brewster D, Campbell H, Porteous MEM, Wyllie AH, Bird CC et al. Accuracy of reporting of family history of colorectal cancer. Gut 2004; 53(2): 291-295. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

324. Möckelmann N, Von Schönfels W, Buch S, Von Kampen O, Sipos B, Egberts JH et al. Investigation of innate immunity genes CARD4, CARD8 and CARD15 as germline susceptibility factors for colorectal cancer. BMC Gastroenterol 2009; 9: 79. − **Ausschlussgrund: EA2** (Prognostische Merkmale)

325. Modica S, Roncucci L, Benatti P, Gafa L, Tamassia MG, Dardanoni L et al. Familial aggregation of tumors and detection of hereditary non-polyposis colorectal cancer in 3-year experience of 2 population-based colorectal-cancer registries. Int J Cancer 1995; 62(6): 685-690. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

326. Monahan KJ, Spain S, Thomas HJ, Tomlinson IP. Association of the insulin-like growth factor 1 microsatellite with predisposition to colorectal cancer. Gut 2011; 60(Suppl 1): A116. − **Ausschlussgrund: EA5** (Vollpublikation)

327. Monahan KJ, Spain S, Thomas HJW, Tomlinson IP. An association study of a mitochondrial tumour suppressor 1 copy number polymorphism and colorectal cancer. Gut 2009; 58(Suppl 1): A88. − **Ausschlussgrund: EA5** (Vollpublikation)

328. Mrkonjic M, Raptis S, Green RC, Monga N, Daftary D, Dicks E et al. MSH2 118T>C and MSH6 159C>T promoter polymorphisms and the risk of colorectal cancer. Carcinogenesis 2007; 28(12): 2575-2580. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

329. Murff HJ. Cohort analysis finds that the proportion of people who meet high risk criteria for colorectal, breast or prostate cancer screening based on family history increases between age 30 and 50. Evid Based Med 2011; 17(2): 50-51. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

330. Murff HJ, Peterson NB, Greevy R, Zheng W. Impact of patient age on family cancer history. Genet Med 2006; 8(7): 438-442. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

331. Murphy TK, Calle EE, Rodriguez C, Kahn HS, Thun MJ. Body mass index and colon cancer mortality in a large prospective study. Am J Epidemiol 2000; 152(9): 847-854. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

332. Muscat JE, Stellman SD, Wynder EL. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and colorectal cancer. Cancer 1994; 74(7): 1847-1854. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

333. Nakama H, Zhang B, Fukazawa K, Abdul Fattah AS. Family history of colorectal adenomatous polyps as a risk factor for colorectal cancer. Eur J Cancer 2000; 36(16): 2111-2114. − **Ausschlussgrund: EA6** (westliche Industrienationen)

334. Narod SA, Ginsburg O, Jothy S, Selby JV, Fuchs CS, Willett WC. Family history and colorectal cancer. N Engl J Med 1995; 332(23): 1578-1579. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

335. Neagoe A, Molnar AM, Acalovschi M, Seicean A, Serban A. Risk factors for colorectal cancer: an epidemiologic descriptive study of a series of 333 patients. Rom J Gastroenterol 2004; 13(3): 187-193. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

336. Negri E, Bosetti C, La Vecchia C, Levi F, Tomei F, Franceschi S. Allergy and other selected diseases and risk of colorectal cancer. Eur J Cancer 1999; 35(13): 1838-1841. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

337. Negri E, Franceschi S, Parpinel M, La Vecchia C. Fiber intake and risk of colorectal cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998; 7(8): 667-671. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

338. Neklason DW, Thorpe BL, Ferrandez A, Tumbapura A, Boucher K, Garibotti G et al. Colonic adenoma risk in familial colorectal cancer: a study of six extended kindreds. Am J Gastroenterol 2008; 103(10): 2577-2584. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

339. Nelson CL, Sellers TA, Rich SS, Potter JD, McGovern PG, Kushi LH. Familial clustering of colon, breast, uterine, and ovarian cancers as assessed by family history. Genet Epidemiol 1993; 10(4): 235-244. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

340. Nelson RL, Davis FG, Sutter E, Kikendall JW, Sobin LH, Milner JA et al. Serum selenium and colonic neoplastic risk. Dis Colon Rectum 1995; 38(12): 1306-1310. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

341. Nelson RL, Davis FG, Sutter E, Sobin LH, Kikendall JW, Bowen P. Body iron stores and risk of colonic neoplasia. J Natl Cancer Inst 1994; 86(6): 455-460. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

342. Newcomb PA, Storer BE. Postmenopausal hormone use and risk of large-bowel cancer. J Natl Cancer Inst 1995; 87(14): 1067-1071. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

343. Newcomb PA, Storer BE, Marcus PM. Cancer of the large bowel in women in relation to alcohol consumption: a case-control study in Wisconsin (United States). Cancer Causes Control 1993; 4(5): 405-411. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

344. Newcomb PA, Storer BE, Marcus PM. Cigarette smoking in relation to risk of large bowel cancer in women. Cancer Res 1995; 55(21): 4906-4909. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

345. Nichols HB, Trentham-Dietz A, Hampton JM, Newcomb PA. Oral contraceptive use, reproductive factors, and colorectal cancer risk: findings from Wisconsin. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14(5): 1212-1218. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

346. Niittymaki I, Kaasinen E, Tuupanen S, Karhu A, Jarvinen H, Mecklin JP et al. Low-penetrance susceptibility variants in familial colorectal cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010; 19(6): 1478-1483. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

347. Nilsen TI, Vatten LJ. Prospective study of colorectal cancer risk and physical activity, diabetes, blood glucose and BMI: exploring the hyperinsulinaemia hypothesis. Br J Cancer 2001; 84(3): 417-422. − **Ausschlussgrund: EA2** (Prognostische Merkmale)

348. Noe M, Schroy P, Demierre MF, Babayan R, Geller AC. Increased cancer risk for individuals with a family history of prostate cancer, colorectal cancer, and melanoma and their associated screening recommendations and practices. Cancer Causes Control 2008; 19(1): 1-12. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

349. Nomura AM, Hankin JH, Henderson BE, Wilkens LR, Murphy SP, Pike MC et al. Dietary fiber and colorectal cancer risk: the multiethnic cohort study. Cancer Causes Control 2007; 18(7): 753-764. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

350. Norat T, Bingham S, Ferrari P, Slimani N, Jenab M, Mazuir M et al. Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. J Natl Cancer Inst 2005; 97(12): 906-916. − **Ausschlussgrund: EA2** (Prognostische Merkmale)

351. Normen AL, Brants HA, Voorrips LE, Andersson HA, Van den Brandt PA, Goldbohm RA. Plant sterol intakes and colorectal cancer risk in the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. Am J Clin Nutr 2001; 74(1): 141-148. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

352. Novis BH, Naftali TE. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk of colorectal cancer. Gastrointest Endosc 1999; 49(2): 266-268. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

353. Ochs-Balcom HM, Cicek MS, Thompson CL, Tucker TC, Elston RC, Plummer SJ et al. Association of vitamin D receptor gene variants, adiposity and colon cancer. Carcinogenesis 2008; 29(9): 1788-1793. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

354. Oh K, Willett WC, Fuchs CS, Giovannucci EL. Glycemic index, glycemic load, and carbohydrate intake in relation to risk of distal colorectal adenoma in women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004; 13(7): 1192-1198. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

355. Olsson L, Lindblom A. Family history of colorectal cancer in a Sweden county. Fam Cancer 2003; 2(2): 87-93. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

356. Onega T, Goodrich M, Dietrich A, Butterly L. The influence of smoking, gender, and family history on colorectal adenomas. J Cancer Epidemiol 2010; 2010: 509347. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

357. Orrom WJ, Brzezinski WS, Wiens EW. Heredity and colorectal cancer: a prospective, community-based, endoscopic study. Dis Colon Rectum 1990; 33(6): 490-493. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

358. Paganini-Hill A. Estrogen replacement therapy and colorectal cancer risk in elderly women. Dis Colon Rectum 1999; 42(10): 1300-1305. − **Ausschlussgrund: EA2** (Prognostische Merkmale)

359. Pariente A, Milan C, Lafon J, Faivre J. Colonoscopic screening in first-degree relatives of patients with 'sporadic' colorectal cancer: a case-control study. Gastroenterology 1998; 115(1): 7-12. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

360. Park JY, Mitrou PN, Dahm CC, Luben RN, Wareham NJ, Khaw KT et al. Baseline alcohol consumption, type of alcoholic beverage and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Norfolk Study. Cancer Epidemiol 2009; 33(5): 347-354. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

361. Park Y, Hunter DJ, Spiegelman D, Bergkvist L, Berrino F, Van den Brandt PA et al. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies. JAMA 2005; 294(22): 2849-2857. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

362. Pedersen A, Johansen C, Gronbaek M. Relations between amount and type of alcohol and colon and rectal cancer in a Danish population based cohort study. Gut 2003; 52(6): 861-867. − **Ausschlussgrund: EA2** (Prognostische Merkmale)

363. Peel JB, Sui X, Matthews CE, Adams SA, Hebert JR, Hardin JW et al. Cardiorespiratory fitness and digestive cancer mortality: findings from the aerobics center longitudinal study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18(4): 1111-1117. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

364. Peleg II, Maibach HT, Brown SH, Wilcox CM. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of subsequentcolorectal cancer. Arch Intern Med 1994; 154(4): 394-399. − **Ausschlussgrund: EA2** (Prognostische Merkmale)

365. Peppone LJ, Reid ME, Moysich KB, Morrow GR, Jean-Pierre P, Mohile SG et al. The effect of secondhand smoke exposure on the association between active cigarette smoking and colorectal cancer. Cancer Causes Control 2010; 21(8): 1247-1255. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

366. Perfumo C, Bonelli L, Menichini P, Inga A, Gismondi V, Ciferri E et al. Increased risk of colorectal adenomas in Italian subjects carrying the p53 PIN3 A2-Pro72 haplotype. Digestion 2006; 74(3-4): 228-235. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

367. Peters RK, Pike MC, Chang WW, Mack TM. Reproductive factors and colon cancers. Br J Cancer 1990; 61(5): 741-748. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

368. Peters RK, Pike MC, Garabrant D, Mack TM. Diet and colon cancer in Los Angeles County, California. Cancer Causes Control 1992; 3(5): 457-473. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

369. Pickle LW, Greene MH, Ziegler RG, Toledo A, Hoover R, Lynch HT et al. Colorectal cancer in rural Nebraska. Cancer Res 1984; 44(1): 363-369. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

370. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Friedenreich C, Norat T, Tjonneland A et al. Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). J Natl Cancer Inst 2006; 98(13): 920-931. − **Ausschlussgrund: EA2** (Prognostische Merkmale)

371. Planck M, Anderson H, Bladström A, Möller T, Wenngren E, Olsson H. Increased cancer risk in offspring of women with colorectal carcinoma: a Swedish register-based cohort study. Cancer 2000; 89(4): 741-749. − **Ausschlussgrund: A1** (Mehrfachpublikation)

372. Plaschke J, Schwanebeck U, Pistorius S, Saeger HD, Schackert HK. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and risk of sporadic and hereditary colorectal cancer with or without microsatellite instability. Cancer Lett 2003; 191(2): 179-185. − **Ausschlussgrund: EA2** (Prognostische Merkmale)

373. Platz EA, Martinez ME, Grodstein F, Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ et al. Parity and other reproductive factors and risk of adenomatous polyps of the distal colorectum (United States). Cancer Causes Control 1997; 8(6): 894-903. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

374. Platz EA, Willett WC, Colditz GA, Rimm EB, Spiegelman D, Giovannucci E. Proportion of colon cancer risk that might be preventable in a cohort of middle-aged US men. Cancer Causes Control 2000; 11(7): 579-588. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

375. Ponz de Leon M, Antonioli A, Ascari A, Zanghieri G, Sacchetti C. Incidence and familial occurrence of colorectal cancer and polyps in a health-care district of Northern Italy. Cancer 1987; 60(11): 2847-2859. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

376. Ponz de Leon M, Sacchetti C, Sassatelli R, Zanghieri G, Roncucci L, Scalmati A. Evidence for the existence of different types of large bowel tumor: suggestions from the clinical data of a population-based registry. J Surg Oncol 1990; 44(1): 35-43. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

377. Ponz de Leon M, Sassatelli R, Sacchetti C, Zanghieri G, Scalmati A, Roncucci L. Familial aggregation of tumors in the three-year experience of a population-based colorectal cancer registry. Cancer Res 1989; 49(15): 4344-4348. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

378. Ponz de Leon M, Sassatelli R, Scalmati A, Di Gregorio C, Fante R, Zanghieri G et al. Descriptive epidemiology of colorectal cancer in Italy: the 6-year experience of a specialised registry. Eur J Cancer 1993; 29A(3): 367-371. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

379. Poole CA, Byers T, Calle EE, Bondy J, Fain P, Rodriguez C. Influence of a family history of cancer within and across multiple sites on patterns of cancer mortality risk for women. Am J Epidemiol 1999; 149(5): 454-462. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

380. Potter JD, Bostick RM, Grandits GA, Fosdick L, Elmer P, Wood J et al. Hormone replacement therapy is associated with lower risk of adenomatous polyps of the large bowel: the Minnesota Cancer Prevention Research Unit case-control study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996; 5(10): 779-784. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

381. Potter JD, McMichael AJ. Diet and cancer of the colon and rectum: a case-control study. J Natl Cancer Inst 1986; 76(4): 557-569. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

382. Raedle J, Schaffner M, Esser N, Sahm S, Trojan J, Kriener S et al. Frequency of the Amsterdam criteria in a regional German cohort of patients with colorectal cancer. Z Gastroenterol 2002; 40(8): 561-568. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

383. Ramsey SD, Burke W, Pinsky L, Clarke L, Newcomb P, Khoury MJ. Family history assessment to detect increased risk for colorectal cancer: conceptual considerations and a preliminary economic analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14(11): 2494-2500. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

384. Reeves MJ, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Storer BE, Remington PL. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and protection against colorectal cancer in women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996; 5(12): 955-960. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

385. Replogle WH, Page MD, Long BW, Bartko JJ. Clinical evaluation for colonic polyps: usefulness of signs and symptoms in diagnosis. J Miss State Med Assoc 1994; 35(10): 283-287. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

386. Riboli E, Cornee J, Macquart-Moulin G, Kaaks R, Casagrande C, Guyader M. Cancer and polyps of the colorectum and lifetime consumption of beer and other alcoholic beverages. Am J Epidemiol 1991; 134(2): 157-166. − **Ausschlussgrund: EA2** (Prognostische Merkmale)

387. Roberts MC, Millikan RC, Galanko JA, Martin C, Sandler RS. Constipation, laxative use, and colon cancer in a North Carolina population. Am J Gastroenterol 2003; 98(4): 857-864. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

388. Rosenberg L, Boggs D, Wise LA, Palmer JR, Roltsch MH, Makambi KH et al. A follow-up study of physical activity and incidence of colorectal polyps in African-American women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15(8): 1438-1442. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

389. Rosenberg L, Werler MM, Palmer JR, Kaufman DW, Warshauer ME, Stolley PD et al. The risks of cancers of the colon and rectum in relation to coffee consumption. Am J Epidemiol 1989; 130(5): 895-903. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

390. Rossi M, Negri E, Talamini R, Bosetti C, Parpinel M, Gnagnarella P et al. Flavonoids and colorectal cancer in Italy. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15(8): 1555-1558. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

391. Rovella V, Carrara S, Crucitti SC, Coco C, Magistrelli P, Lucci-Cordisco E et al. Familial microsatellite-stable non-polyposis colorectal cancer: incidence and characteristics in a clinic-based population. Ann Oncol 2001; 12(6): 813-818. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

392. Rozen P, Fireman Z, Figer A, Legum C, Ron E, Lynch HT. Family history of colorectal cancer as a marker of potential malignancy within a screening program. Cancer 1987; 60(2): 248-254. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

393. Rozen P, Ron E. A cost analysis of screening methodology for family members of colorectal cancer patients. Am J Gastroenterol 1989; 84(12): 1548-1551. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

394. Ruder EH, Laiyemo AO, Graubard BI, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Cross AJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and colorectal cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. Cancer Prev Res (Phila) 2010; 3(12 Suppl 2): A75. − **Ausschlussgrund: EA5** (Vollpublikation)

395. Ruder EH, Laiyemo AO, Graubard BI, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Cross AJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and colorectal cancer risk in a large, prospective cohort. Am J Gastroenterol 2011; 106(7): 1340-1350. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

396. Russo A, Franceschi S, La Vecchia C, Dal Maso L, Montella M, Conti E et al. Body size and colorectal-cancer risk. Int J Cancer 1998; 78(2): 161-165. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

397. Sandhu MS, Luben R, Day NE, Khaw KT. Self-reported birth weight and subsequent risk of colorectal cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002; 11(9): 935-938. − **Ausschlussgrund: EA2** (Prognostische Merkmale)

398. Sandhu MS, Luben R, Khaw KT. Prevalence and family history of colorectal cancer: implications for screening. J Med Screen 2001; 8(2): 69-72. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

399. Sansbury LB, Millikan RC, Schroeder JC, North KE, Moorman PG, Keku TO et al. COX-2 polymorphism, use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and risk of colon cancer in African Americans (United States). Cancer Causes Control 2006; 17(3): 257-266. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

400. Sarebo M, Skjelbred CF, Breistein R, Lothe IM, Hagen PC, Bock G et al. Association between cigarette smoking, APC mutations and the risk of developing sporadic colorectal adenomas and carcinomas. BMC Cancer 2006; 6: 71. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

401. Satia-Abouta J, Galanko JA, Martin CF, Ammerman A, Sandler RS. Food groups and colon cancer risk in African-Americans and Caucasians. Int J Cancer 2004; 109(5): 728-736. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

402. Satia-Abouta J, Galanko JA, Martin CF, Potter JD, Ammerman A, Sandler RS. Associations of micronutrients with colon cancer risk in African Americans and Whites: results from the North Carolina Colon Cancer Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003; 12(8): 747-754. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

403. Satia-Abouta J, Galanko JA, Potter JD, Ammerman A, Martin CF, Sandler RS. Associations of total energy and macronutrients with colon cancer risk in African Americans and Whites: results from the North Carolina Colon Cancer Study. Am J Epidemiol 2003; 158(10): 951-962. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

404. Sauar J, Hausken T, Hoff G, Bjørkheim A, Foerster A, Mowinckel P. Colonoscopic screening examination of relatives of patients with colorectal cancer; I: a comparison with an endoscopically screened normal population. Scand J Gastroenterol 1992; 27(8): 661-666. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

405. Saydah SH, Platz EA, Rifai N, Pollak MN, Brancati FL, Helzlsouer KJ. Association of markers of insulin and glucose control with subsequent colorectal cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003; 12(5): 412-418. − **Ausschlussgrund: EA2** (Prognostische Merkmale)

406. Schernhammer ES, Tranah GJ, Giovannucci E, Chan AT, Ma J, Colditz GA et al. Cyclin D1 A870G polymorphism and the risk of colorectal cancer and adenoma. Br J Cancer 2006; 94(6): 928-934. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

407. Schoenfeld P, Shad J, Ormseth E, Coyle W, Cash B, Butler J et al. Predictive value of diminutive colonic adenoma trial: the PREDICT trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2003; 1(3): 195-201. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

408. Schoenfeld PS, Elliott EE, Andraska EA, Kim HJM, Fletcher CE. Impact of family history on prevalence of adenomas in 40-49 year olds with family history of colon cancer: a prospective study. Gastrointest Endosc 2010; 71(5): AB107. − **Ausschlussgrund: EA5** (Vollpublikation)

409. Sellers TA, Bazyk AE, Bostick RM, Kushi LH, Olson JE, Anderson KE et al. Diet and risk of colon cancer in a large prospective study of older women: an analysis stratified on family history (Iowa, United States). Cancer Causes Control 1998; 9(4): 357-367. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

410. Shadman M, Newcomb PA, Hampton JM, Wernli KJ, Trentham-Dietz A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and statins in relation to colorectal cancer risk. World J Gastroenterol 2009; 15(19): 2336-2339. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

411. Shaheen NJ, Silverman LM, Keku T, Lawrence LB, Rohlfs EM, Martin CF et al. Association between hemochromatosis (HFE) gene mutation carrier status and the risk of colon cancer. J Natl Cancer Inst 2003; 95(2): 154-159. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

412. Shannon J, White E, Shattuck AL, Potter JD. Relationship of food groups and water intake to colon cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996; 5(7): 495-502. − **Ausschlussgrund: EA2** (Prognostische Merkmale)

413. Shapero TF, Hoover J, Paszat LF, Burgis E, Hsieh E, Rothwell DM et al. Colorectal cancer screening with nurse-performed flexible sigmoidoscopy: results from a Canadian community-based program. Gastrointest Endosc 2007; 65(4): 640-645. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

414. Sharpe CR, Siemiatycki J, Rachet B. Effects of alcohol consumption on the risk of colorectal cancer among men by anatomical subsite (Canada). Cancer Causes Control 2002; 13(5): 483-491. − **Ausschlussgrund: EA2** (Prognostische Merkmale)

415. Sidelnikov E, Bostick RM, Flanders WD, Long Q, Cohen VL, Dash C et al. MutL-homolog 1 expression and risk of incident, sporadic colorectal adenoma: search for prospective biomarkers of risk for colorectal cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18(5): 1599-1609. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

416. Sieg A. Screeningkoloskopie bei Personen zwischen 50 und 60 Jahren mit und ohne familiäres Risiko für Kolonkarzinom: eine prospektive Multizenterstudie. Z Gastroenterol 2003; 41(11): 1077-1082. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

417. Simpson CL, Garabrant DH, Fryzek J, Homa DM, Peters RK. Wood-dust exposures and cancer of the colon. Int J Occup Environ Health 1998; 4(3): 179-183. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

418. Singh PN, Fraser GE. Dietary risk factors for colon cancer in a low-risk population. Am J Epidemiol 1998; 148(8): 761-774. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

419. Skjelbred CF, Saebo M, Hjartaker A, Grotmol T, Hansteen IL, Tveit KM et al. Meat, vegetables and genetic polymorphisms and the risk of colorectal carcinomas and adenomas. BMC Cancer 2007; 7: 228. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

420. Slatter ML, Yakumo K, Hoffman M, Neuhausen S. Variants of the VDR gene and risk of colon cancer (United States). Cancer Causes Control 2001; 12(4): 359-364. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

421. Slattery ML, Benson J, Berry TD, Duncan D, Edwards SL, Caan BJ et al. Dietary sugar and colon cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1997; 6(9): 677-685. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

422. Slattery ML, Berry TD, Potter J, Caan B. Diet diversity, diet composition, and risk of colon cancer (United States). Cancer Causes Control 1997; 8(6): 872-882. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

423. Slattery ML, Boucher KM, Caan BJ, Potter JD, Ma KN. Eating patterns and risk of colon cancer. Am J Epidemiol 1998; 148(1): 4-16. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

424. Slattery ML, Caan BJ, Potter JD, Berry TD, Coates A, Duncan D et al. Dietary energy sources and colon cancer risk. Am J Epidemiol 1997; 145(3): 199-210. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

425. Slattery ML, Curtin K, Anderson K, Ma KN, Ballard L, Edwards S et al. Associations between cigarette smoking, lifestyle factors, and microsatellite instability in colon tumors. J Natl Cancer Inst 2000; 92(22): 1831-1836. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

426. Slattery ML, Curtin K, Ma K, Edwards S, Schaffer D, Anderson K et al. Diet activity, and lifestyle associations with p53 mutations in colon tumors. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002; 11(6): 541-548. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

427. Slattery ML, Curtin K, Poole EM, Duggan DJ, Samowitz WS, Peters U et al. Genetic variation in C-reactive protein in relation to colon and rectal cancer risk and survival. Int J Cancer 2011; 128(11): 2726-2734. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

428. Slattery ML, Curtin K, Schaffer D, Anderson K, Samowitz W. Associations between family history of colorectal cancer and genetic alterations in tumors. Int J Cancer 2002; 97(6): 823-827. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

429. Slattery ML, Edwards S, Curtin K, Schaffer D, Neuhausen S. Associations between smoking, passive smoking, GSTM-1, NAT2, and rectal cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003; 12(9): 882-889. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

430. Slattery ML, Edwards SL, Ma KN, Friedman GD, Potter JD. Physical activity and colon cancer: a public health perspective. Ann Epidemiol 1997; 7(2): 137-145. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

431. Slattery ML, Edwards SL, Samowitz W. Stage of colon cancer at diagnosis: implications for risk factor associations? Int J Epidemiol 1998; 27(3): 382-387. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

432. Slattery ML, Herrick J, Curtin K, Samowitz W, Wolff RK, Caan BJ et al. Increased risk of colon cancer associated with a genetic polymorphism of SMAD7. Cancer Res 2010; 70(4): 1479-1485. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

433. Slattery ML, Kerber RA. The impact of family history of colon cancer on survival after diagnosis with colon cancer. Int J Epidemiol 1995; 24(5): 888-896. − **Ausschlussgrund: EA1** (Population)

434. Slattery ML, Mineau GP, Kerber RA. Reproductive factors and colon cancer: the influences of age, tumor site, and family history on risk (Utah, United States). Cancer Causes Control 1995; 6(4): 332-338. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

435. Slattery ML, Potter J, Caan B, Edwards S, Coates A, Ma KN et al. Energy balance and colon cancer: beyond physical activity. Cancer Res 1997; 57(1): 75-80. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

436. Slattery ML, Potter JD. Physical activity and colon cancer: confounding or interaction? Med Sci Sports Exerc 2002; 34(6): 913-919. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

437. Slattery ML, Potter JD, Coates A, Ma KN, Berry TD, Duncan DM et al. Plant foods and colon cancer: an assessment of specific foods and their related nutrients (United States). Cancer Causes Control 1997; 8(4): 575-590. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

438. Slattery ML, Potter JD, Duncan DM, Berry TD. Dietary fats and colon cancer: assessment of risk associated with specific fatty acids. Int J Cancer 1997; 73(5): 670-677. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

439. Slattery ML, Potter JD, Ma KN, Caan BJ, Leppert M, Samowitz W. Western diet, family history of colorectal cancer, NAT2, GSTM-1 and risk of colon cancer. Cancer Causes Control 2000; 11(1): 1-8. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

440. Slattery ML, Samowitz W, Curtin K, Ma KN, Hoffman M, Caan B et al. Associations among IRS1, IRS2, IGF1, and IGFBP3 genetic polymorphisms and colorectal cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004; 13(7): 1206-1214. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

441. Slattery ML, Samowitz W, Hoffman M, Ma KN, Levin TR, Neuhausen S. Aspirin, NSAIDs, and colorectal cancer: possible involvement in an insulin-related pathway. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004; 13(4): 538-545. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

442. Slattery ML, Sweeney C, Murtaugh M, Ma KN, Potter JD, Levin TR et al. Associations between apoE genotype and colon and rectal cancer. Carcinogenesis 2005; 26(8): 1422-1429. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

443. Solera Albero J, Tarraga Lopez PJ, Carbayo Herencia JA, Lopez Cara MA, Celada Rodriguez A, Cerdan Oliver M et al. Influence of diet and lifestyle in colorectal cancer [Spanisch]. Rev Esp Enferm Dig 2007; 99(4): 190-200. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

444. Spencer EA, Key TJ, Appleby PN, Dahm CC, Keogh RH, Fentiman IS et al. Meat, poultry and fish and risk of colorectal cancer: pooled analysis of data from the UK dietary cohort consortium. Cancer Causes Control 2010; 21(9): 1417-1425. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

445. Stefansson T, Moller PH, Sigurdsson F, Steingrimsson E, Eldon BJ. Familial risk of colon and rectal cancer in Iceland: evidence for different etiologic factors? Int J Cancer 2006; 119(2): 304-308. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

446. Stein B, Anderson JC, Rajapakse R, Alpern ZA, Messina CR, Walker G. Body mass index as a predictor of colorectal Neoplasia in ethnically diverse screening population. Dig Dis Sci 2010; 55(10): 2945-2952. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

447. Stephenson BM, Finan PJ, Gascoyne J, Garbett F, Murday VA, Bishop DT. Frequency of familial colorectal cancer. Br J Surg 1991; 78(10): 1162-1166. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

448. Stevenson GW, Hernandez C. Single-visit screening and treatment of first-degree relatives: colon cancer pilot study. Dis Colon Rectum 1991; 34(12): 1120-1124. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

449. Strum WB. Impact of a family history of colorectal cancer on age at diagnosis, anatomic location, and clinical characteristics of colorectal cancer. Int J Gastrointest Cancer 2005; 35(2): 121-126. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

450. Strum WB. Impact of a family history of colorectal cancer on the prevalence of advanced adenomas of the rectosigmoid colon at flexible sigmoidoscopy in 3147 asymptomatic patients. Dig Dis Sci 2006; 51(11): 2048-2052. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

451. Sturmer T, Buring JE, Lee IM, Gaziano JM, Glynn RJ. Metabolic abnormalities and risk for colorectal cancer in the Physicians' Health Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15(12): 2391-2397. − **Ausschlussgrund: EA2** (Prognostische Merkmale)

452. Sturmer T, Buring JE, Lee IM, Kurth T, Gaziano JM, Glynn RJ. Colorectal cancer after start of nonsteroidal anti-inflammatory drug use. Am J Med 2006; 119(6): 494-502. − **Ausschlussgrund: EA2** (Prognostische Merkmale)

453. Su LJ, Arab L. Nutritional status of folate and colon cancer risk: evidence from NHANES I epidemiologic follow-up study. Ann Epidemiol 2001; 11(1): 65-72. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

454. Suchy J, Cybulski C, Gorski B, Huzarski T, Byrski T, Debniak T et al. BRCA1 mutations and colorectal cancer in Poland. Fam Cancer 2010; 9(4): 541-544. − **Ausschlussgrund: EA2** (Prognostische Merkmale)

455. Tan XL, Nieters A, Hoffmeister M, Beckmann L, Brenner H, Chang-Claude J. Genetic polymorphisms in TP53, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of colorectal cancer: evidence for gene-environment interaction? Pharmacogenet Genomics 2007; 17(8): 639-645. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

456. Tavani A, Braga C, La Vecchia C, Conti E, Filiberti R, Montella M et al. Physical activity and risk of cancers of the colon and rectum: an Italian case-control study. Br J Cancer 1999; 79(11-12): 1912-1916. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

457. Tavani A, Ferraroni M, Mezzetti M, Franceschi S, Lo Re A, La Vecchia C. Alcohol intake and risk of cancers of the colon and rectum. Nutr Cancer 1998; 30(3): 213-219. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

458. Tavani A, Fioretti F, Franceschi S, Gallus S, Negri E, Montella M et al. Education, socioeconomic status and risk of cancer of the colon and rectum. Int J Epidemiol 1999; 28(3): 380-385. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

459. Tavani A, Gallus S, Negri E, Franceschi S, Talamini R, La Vecchia C. Cigarette smoking and risk of cancers of the colon and rectum: a case-control study from Italy. Eur J Epidemiol 1998; 14(7): 675-681. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

460. Tavani A, Pregnolato A, La Vecchia C, Negri E, Talamini R, Franceschi S. Coffee and tea intake and risk of cancers of the colon and rectum: a study of 3,530 cases and 7,057 controls. Int J Cancer 1997; 73(2): 193-197. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

461. Taylor DP, Burt RW, Williams MS, Haug PJ, Cannon-Albright LA. Population-based family history-specific risks for colorectal cancer: a constellation approach. Gastroenterology 2010; 138(3): 877-885. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

462. Taylor DP, Stoddard GJ, Burt RW, Williams MS, Mitchell JA, Haug PJ et al. How well does family history predict who will get colorectal cancer? Implications for cancer screening and counseling. Genet Med 2011; 13(5): 385-391. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

463. Terry MB, Neugut AI, Bostick RM, Sandler RS, Haile RW, Jacobson JS et al. Risk factors for advanced colorectal adenomas: a pooled analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002; 11(7): 622-629. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

464. Terry MB, Neugut AI, Mansukhani M, Waye J, Harpaz N, Hibshoosh H. Tobacco, alcohol, and p53 overexpression in early colorectal neoplasia. BMC Cancer 2003; 3: 29. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

465. Thin LWY, Lawrance IC. Survival outcomes after a colonosocpy +/- polypectomy in the elderly. J Gastroenterol Hepatol 2010; 25(Suppl s3): A29. − **Ausschlussgrund: EA5** (Vollpublikation)

466. Thomas HJW. Familial colorectal cancer. BMJ 1993; 307(6899): 277-278. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

467. Thompson CL, Larkin EK, Patel S, Berger NA, Redline S, Li L. Short duration of sleep increases risk of colorectal adenoma. Cancer 2011; 117(4): 841-847. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

468. Thompson CL, Plummer SJ, Tucker TC, Casey G, Li L. Interleukin-22 genetic polymorphisms and risk of colon cancer. Cancer Causes Control 2010; 21(8): 1165-1170. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

469. Thun MJ, Calle EE, Namboodiri MM, Flanders WD, Coates RJ, Byers T et al. Risk factors for fatal colon cancer in a large prospective study. J Natl Cancer Inst 1992; 84(19): 1491-1500. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

470. Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW Jr. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. N Engl J Med 1991; 325(23): 1593-1596. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

471. Tomlinson IPM, Webb E, Carvajal-Carmona L, Broderick P, Howarth K, Pittman AM et al. A genome-wide association study identifies colorectal cancer susceptibility loci on chromosomes 10p14 and 8q23.3. Nat Genet 2008; 40(5): 623-630. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

472. Toriola AT, Kurl S, Laukanen JA, Mazengo C, Kauhanen J. Alcohol consumption and risk of colorectal cancer: the Findrink study. Eur J Epidemiol 2008; 23(6): 395-401. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

473. Tranah GJ, Giovannucci E, Ma J, Fuchs C, Hunter DJ. APC Asp1822Val and Gly2502Ser polymorphisms and risk of colorectal cancer and adenoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14(4): 863-870. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

474. Tsilidis KK, Brancati FL, Pollak MN, Rifai N, Clipp SL, Hoffman-Bolton J et al. Metabolic syndrome components and colorectal adenoma in the CLUE II cohort. Cancer Causes Control 2010; 21(1): 1-10. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

475. Tytherleigh MG, Ng VV, Mathew LO, Banerjee T, Menon KV, Mee AS et al. Colonoscopy for screening and follow up of patients with a family history of colorectal cancer. Colorectal Dis 2008; 10(5): 506-511. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

476. Ulrich CM, Bigler J, Sparks R, Whitton J, Sibert JG, Goode EL et al. Polymorphisms in PTGS1 (=COX-1) and risk of colorectal polyps. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004; 13(5): 889-893. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

477. Ulrich CM, Kampman E, Bigler J, Schwartz SM, Chen C, Bostick R et al. Lack of association between the C677T MTHFR polymorphism and colorectal hyperplastic polyps. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2000; 9(4): 427-433. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

478. Ulrich CM, Whitton J, Yu JH, Sibert J, Sparks R, Potter JD et al. PTGS2 (COX-2) -765G >C promoter variant reduces risk of colorectal adenoma among nonusers of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14(3): 616-619. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

479. Vannelli A, Lualdi M, Sottotetti E, Morelli D, Colombo A, Battaglia L et al. Application of native fluorescence of blood plasma in colorectal cancer detection: results of a prospective study. Eur J Cancer 2011; 47(Suppl 1): S179. − **Ausschlussgrund: EA5** (Vollpublikation)

480. Vasen HF. Colorectal cancer and family history. Ann Chir Gynaecol 2000; 89(3): 179-184. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

481. Venkatachalam R, Ligtenberg MJL, Carvajal-Carmona L, Kamping EJ, Hoenselaar E, Voorendt M et al. Identification of PTPRJ as a novel gene involved in colorectal cancer predisposition. Cell Oncol 2010; 32(3): 175-176. − **Ausschlussgrund: EA5** (Vollpublikation)

482. Verla-Tebit E, Lilla C, Hoffmeister M, Brenner H, Chang-Claude J. Cigarette smoking and colorectal cancer risk in Germany: a population-based case-control study. Int J Cancer 2006; 119(3): 630-635. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

483. Vinikoor LC, Millikan RC, Satia JA, Schroeder JC, Martin CF, Ibrahim JG et al. Trans-fatty acid consumption and its association with distal colorectal cancer in the North Carolina Colon Cancer Study II. Cancer Causes Control 2010; 21(1): 171-180. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

484. Vinikoor LC, Satia JA, Schroeder JC, Millikan RC, Martin CF, Ibrahim JG et al. Associations between trans fatty acid consumption and colon cancer among Whites and African Americans in the North Carolina Colon Cancer Study I. Nutr Cancer 2009; 61(4): 427-436. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

485. Von Holst S, Picelli S, Edler D, Lenander C, Dalen J, Hjern F et al. Association studies on 11 published colorectal cancer risk loci. Br J Cancer 2010; 103(4): 575-580. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

486. Voorrips LE, Goldbohm RA, Van Poppel G, Sturmans F, Hermus RJ, Van den Brandt PA. Vegetable and fruit consumption and risks of colon and rectal cancer in a prospective cohort study: the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. Am J Epidemiol 2000; 152(11): 1081-1092. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

487. Voskuil DW, Kampman E, Grubben MJ, Kok FJ, Nagengast FM, Vasen HF et al. Meat consumption and meat preparation in relation to colorectal adenomas among sporadic and HNPCC family patients in the Netherlands. Eur J Cancer 2002; 38(17): 2300-2308. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

488. Wallace K, Grau MV, Ahnen D, Snover DC, Robertson DJ, Mahnke D et al. The association of lifestyle and dietary factors with the risk for serrated polyps of the colorectum. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18(8): 2310-2317. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

489. Webb EL, Rudd MF, Houlston RS. Case-control, kin-cohort and meta-analyses provide no support for STK15 F31I as a low penetrance colorectal cancer allele. Br J Cancer 2006; 95(8): 1047-1049. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

490. Webb EL, Rudd MF, Sellick GS, El Galta R, Bethke L, Wood W et al. Search for low penetrance alleles for colorectal cancer through a scan of 1467 non-synonymous SNPs in 2575 cases and 2707 controls with validation by kin-cohort analysis of 14 704 first-degree relatives. Hum Mol Genet 2006; 15(21): 3263-3271. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

491. Weber W. Cancer control by family history. Anticancer Res 1993; 13(4): 1197-1201. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

492. Weber W, Voegtli B, Buser M, Gencik A, Kayasseh L, Stalder GA et al. Vergleich der Tumorinzidenz bei 251 Verwandten ersten Grades von 50 Patienten mit kolorektalen Karzinomen mit derjenigen der Basler Bevölkerung. Schweiz Med Wochenschr 1985; 115(29): 1005-1006. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

493. Weber-Stadelmann W, Mosimann S, Meyer B, Müller H, Stalder GA. Bedeutung der Familienanamnese bei kolorektalem Karzinom. Dtsch Med Wochenschr 1990; 115(49): 1859-1862. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

494. Wei EK, Colditz GA, Giovannucci EL, Fuchs CS, Rosner BA. Cumulative risk of colon cancer up to age 70 years by risk factor status using data from the Nurses' Health Study. Am J Epidemiol 2009; 170(7): 863-872. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

495. Wei EK, Giovannucci E, Fuchs CS, Willett WC, Mantzoros CS. Low plasma adiponectin levels and risk of colorectal cancer in men: a prospective study. J Natl Cancer Inst 2005; 97(22): 1688-1694. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

496. Wei EK, Giovannucci E, Wu K, Rosner B, Fuchs CS, Willett WC et al. Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. Int J Cancer 2004; 108(3): 433-442. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

497. Wernli KJ, Wang Y, Zheng Y, Potter JD, Newcomb PA. The relationship between gravidity and parity and colorectal cancer risk. J Womens Health 2009; 18(7): 995-1001. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

498. Whittemore AS, Wu-Williams AH, Lee M, Zheng S, Gallagher RP, Jiao DA et al. Diet, physical activity, and colorectal cancer among Chinese in North America and China. J Natl Cancer Inst 1990; 82(11): 915-926. − **Ausschlussgrund: EA2** (Prognostische Merkmale)

499. Whittemore AS, Zheng S, Wu A, Wu ML, Fingar T, Jiao DA et al. Colorectal cancer in Chinese and Chinese-Americans. Natl Cancer Inst Monogr 1985; 69: 43-46. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

500. Wilkening S, Bermejo JL, Hemminki K. MDM2 SNP309 and cancer risk: a combined analysis. Carcinogenesis 2007; 28(11): 2262-2267. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

501. Will JC, Galuska DA, Vinicor F, Galle EE. Colorectal cancer: another complication of diabetes mellitus? Am J Epidemiol 1998; 147(9): 816-825. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

502. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. N Engl J Med 1990; 323(24): 1664-1672. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

503. Williams CD, Satia JA, Adair LS, Stevens J, Galanko J, Keku TO et al. Antioxidant and DNA methylation-related nutrients and risk of distal colorectal cancer. Cancer Causes Control 2010; 21(8): 1171-1181. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

504. Wilschut JA, Habbema JDF, Ramsey SD, Boer R, Looman CWN, Van Ballegooijen M. Increased risk of adenomas in individuals with a family history of colorectal cancer: results of a meta-analysis. Cancer Causes Control 2010; 21(12): 2287-2293. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

505. Win AK, Cleary SP, Dowty JG, Baron JA, Young JP, Buchanan DD et al. Cancer risks for monoallelic MUTYH mutation carriers with a family history of colorectal cancer. Int J Cancer 2010; 129(9): 2256-2262. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

506. Win AK, Hopper JL, Jenkins MA. Association between monoallelic MUTYH mutation and colorectal cancer risk: a meta-regression analysis. Fam Cancer 2011; 10(1): 1-9. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

507. Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS et al. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. N Engl J Med 1996; 334(2): 82-87. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

508. Wise PE. Abridged abstracts from the medical literature: "Association of family history with cancer recurrence and survival among patients with stage III colon cancer. Chan JA, Niedzwiecki D, et al. JAMA 2008;299:2515-23". Dis Colon Rectum 2008; 51(11): 1735-1736. − **Ausschlussgrund: EA4** (Studientyp)

509. Wokolorczyk D, Gliniewicz B, Sikorski A, Zlowocka E, Masojc B, Debniak T et al. A range of cancers is associated with the rs6983267 marker on chromosome 8. Cancer Res 2008; 68(23): 9982-9986. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

510. Wong HL, Peters U, Hayes RB, Huang WY, Schatzkin A, Bresalier RS et al. Polymorphisms in the adenomatous polyposis coli (APC) gene and advanced colorectal adenoma risk. Eur J Cancer 2010; 46(13): 2457-2466. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

511. Woolf CM. A genetic study of carcinoma of the large intestine. Am J Hum Genet 1958; 10(1): 42-47. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

512. Wurzelmann JI, Silver A, Schreinemachers DM, Sandler RS, Everson RB. Iron intake and the risk of colorectal cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996; 5(7): 503-507. − **Ausschlussgrund: EA2** (Prognostische Merkmale)

513. Xiang HP, Geng XP, Ge WW, Li H. Meta-analysis of CHEK2 1100delC variant and colorectal cancer susceptibility. Eur J Cancer 2011; 47(17): 2546-2551. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

514. Yang YX, Hennessy S, Lewis JD. Type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3(6): 587-594. − **Ausschlussgrund: EA2** (Prognostische Merkmale)

515. Zeegers MP, Schouten LJ, Goldbohm RA, Van den Brandt PA. A compendium of familial relative risks of cancer among first degree relatives: a population-based study. Int J Cancer 2008; 123(7): 1664-1673. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

516. Zell JA, Honda J, Ziogas A, Anton-Culver H. Survival after colorectal cancer diagnosis is associated with colorectal cancer family history. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17(11): 3134-3140. − **Ausschlussgrund: EA1** (Population)

517. Zell JA, McEligot AJ, Ziogas A, Holcombe RF, Anton-Culver H. Differential effects of wine consumption on colorectal cancer outcomes based on family history of the disease. Nutr Cancer 2007; 59(1): 36-45. − **Ausschlussgrund: EA1** (Population)

518. Zervoudakis A, Schatzkin A, Strickler HD, Park Y, Hollenbeck A, Gunter MJ. Reproductive history and risk of colorectal cancer in postmenopausal women. J Clin Oncol 2010; 28(15 Suppl): 3618. − **Ausschlussgrund: EA5** (Vollpublikation)

519. Zhang SM, Buring JE, Lee IM, Cook NR, Ridker PM. C-reactive protein levels are not associated with increased risk for colorectal cancer in women. Ann Intern Med 2005; 142(6): 425-432. − **Ausschlussgrund: EA3** (Patientenrelevante Endpunkte)

520. Zhao LP, Le Marchand L. An analytical method for assessing patterns of familial aggregation in case-control studies. Genet Epidemiol 1992; 9(2): 141-154. − **Ausschlussgrund: Alterskriterium**

521. Zogopoulos G, Jorgensen C, Bacani J, Montpetit A, Lepage P, Ferretti V et al. Germline EPHB2 receptor variants in familial colorectal cancer. PLoS One 2008; 3(8): e2885. − **Ausschlussgrund: EA2** (Prognostische Merkmale)

Teilziel B

1. Acheson LS. Recording, interpreting, and updating the family history of cancer: implications for cancer prevention. JAMA 2011; 306(2): 208-210. − **Ausschlussgrund: EB4** (Studientyp)

2. Adler M, Van Laethem JL, Franchimont D, Zalcman M, Van de Stadt J, Van Gossum A. Organized colorectal screening in French Community of Belgium and polyp surveillance [Französisch]. Rev Med Brux 2009; 30(4): 253-260. − **Ausschlussgrund: EB4** (Studientyp)

3. Aitken J, Bain C, Ward M, Siskind V, MacLennan R. How accurate is self-reported family history of colorectal cancer? Am J Epidemiol 1995; 141(9): 863-871. − **Ausschlussgrund: EB1** (Population)

4. Andjelic-Dekic N, Tomasevic Z, Milosevic S, Kolarevic D, Jelic S. Do we know how many cancer patients have a family history of cancer? J BUON 2010; 15(1): 127-130. − **Ausschlussgrund: EB4** (Studientyp)

5. Andrieu N, Launoy G, Guillois R, Ory-Paoletti C, Gignoux M. Estimation of the familial relative risk of cancer by site from a French population based family study on colorectal cancer (CCREF study). Gut 2004; 53(9): 1322-1328. − **Ausschlussgrund: EB3** (Gütemaße)

6. Ashton-Prolla P, Giacomazzi J, Schmidt AV, Roth FL, Palmero EI, Kalakun L et al. Development and validation of a simple questionnaire for the identification of hereditary breast cancer in primary care. BMC Cancer 2009; 9: 283. − **Ausschlussgrund: EB6** (westliche Industrienationen)

7. Babu GR. Comment on "Development and validation of a colon cancer risk assessment tool for patients undergoing colonoscopy" (Am J Gastroenterol 2009; 104(6): 1508-18). Am J Gastroenterol 2009; 104(12): 3102-3103. − **Ausschlussgrund: EB4** (Studientyp)

8. Bellentani S, Baldoni P, Petrella S, Tata C, Armocida C, Marchegiano P et al. A simple score for the identification of patients at high risk of organic diseases of the colon in the family doctor consulting room. Fam Pract 1990; 7(4): 307-312. − **Ausschlussgrund: EB2b** (Referenztest)

9. Bjerregaard NC, Tøttrup A, Sørensen HT, Laurberg S. Diagnostic value of self-reported symptoms in Danish outpatients referred with symptoms consistent with colorectal cancer. Colorectal Dis 2007; 9(5): 443-451. − **Ausschlussgrund: EB2b** (Referenztest)

10. Bond JH, Levin B. Screening and surveillance for colorectal cancer. Am J Manag Care 1998; 4(3): 431-437. − **Ausschlussgrund: EB4** (Studientyp)

11. Bradshaw N, Holloway S, Penman I, Dunlop MG, Porteous MEM. Colonoscopy surveillance of individuals at risk of familial colorectal cancer. Gut 2003; 52(12): 1748-1751. − **Ausschlussgrund: EB4** (Studientyp)

12. Bravi F, Bosetti C, Negri E, Lagiou P, La Vecchia C. Family history of cancer provided by hospital controls was satisfactorily reliable. J Clin Epidemiol 2007; 60(2): 171-175. − **Ausschlussgrund: EB2b** (Referenztest)

13. Burt RW. Impact of family history on screening and surveillance. Gastrointest Endosc 1999; 49(3 Pt 2): S41-S44. − **Ausschlussgrund: EB4** (Studientyp)

14. Butterly LF, Goodrich M, Onega T, Greene MA, Srivastava A, Burt R et al. Improving the quality of colorectal cancer screening: assessment of familial risk. Dig Dis Sci 2010; 55(3): 754-760. − **Ausschlussgrund: EB2b** (Referenztest)

15. Castiglione G, Ciatto S. Selection criteria in colorectal cancer screening. Tumori 1988; 74(4): 451-456. − **Ausschlussgrund: EB2b** (Referenztest)

16. Church J, McGannon E. Family history of colorectal cancer: how often and how accurately is it recorded? Dis Colon Rectum 2000; 43(11): 1540-1544. − **Ausschlussgrund: EB2b** (Referenztest)

17. Church JM. A scoring system for the strength of a family history of colorectal cancer. Dis Colon Rectum 2005; 48(5): 889-896. − **Ausschlussgrund: EB4** (Studientyp)

18. Cohn WF, Ropka ME, Pelletier SL, Barrett JR, Kinzie MB, Harrison MB et al. Health Heritage a web-based tool for the collection and assessment of family health history: initial user experience and analytic validity. Public Health Genomics 2010; 13(7-8): 477-491. − **Ausschlussgrund: EB2b** (Referenztest)

19. De Jong AE, Vasen HFA. The frequency of a positive family history for colorectal cancer: a population-based study in the Netherlands. Neth J Med 2006; 64(10): 367-370. − **Ausschlussgrund: EB4** (Studientyp)

20. Douglas FS, O'Dair LC, Robinson M, Evans DG, Lynch SA. The accuracy of diagnoses as reported in families with cancer: a retrospective study. J Med Genet 1999; 36(4): 309-312. − **Ausschlussgrund: EB3** (Gütemaße)

21. Dowling DJ, St John DJB, Macrae FA, Hopper JL. Yield from colonoscopic screening in people with a strong family history of common colorectal cancer. J Gastroenterol Hepatol 2000; 15(8): 939-944. − **Ausschlussgrund: EB3** (Gütemaße)

22. Dudley-Brown S. The genetic family history assessment in gastroenterology nursing practice. Gastroenterol Nurs 2004; 27(3): 107-110. − **Ausschlussgrund: EB4** (Studientyp)

23. Dudley-Brown S, Freivogel M. Hereditary colorectal cancer in the gastroenterology clinic: how common are at-risk patients and how do we find them? Gastroenterol Nurs 2009; 32(1): 8-16. − **Ausschlussgrund: EB2b** (Referenztest)

24. Facio FM, Feero WG, Linn A, Oden N, Manickam K, Biesecker LG. Validation of My Family Health Portrait for six common heritable conditions. Genet Med 2010; 12(6): 370-375. − **Ausschlussgrund: EB2b** (Referenztest)

25. Faiss S, Sieg A. Stellenwert der Koloskopie für die Prävention und Früherkennung kolorektaler Neoplasien. Verdauungskrankheiten 2004; 22(3): 142-148. − **Ausschlussgrund: EB4** (Studientyp)

26. Faiss S, Sieg A. Stellenwert der Koloskopie für die Prävention und Früherkennung kolorektaler Neoplasien. Prävention und Rehabilitation 2004; 16(4): 155-161. − **Ausschlussgrund: EB4** (Studientyp)

27. Ferrante JM, Ohman-Strickland P, Hahn KA, Hudson SV, Shaw EK, Crosson JC et al. Self-report versus medical records for assessing cancer-preventive services delivery. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17(11): 2987-2994. − **Ausschlussgrund: EB2b** (Referenztest)

28. Foo W, Young JM, Solomon MJ, Wright CM. Family history? The forgotten question in high-risk colorectal cancer patients. Colorectal Dis 2009; 11(5): 450-455. − **Ausschlussgrund: EB4** (Studientyp)

29. Freedman AN, Slattery ML, Ballard-Barbash R, Willis G, Cann BJ, Pee D et al. Colorectal cancer risk prediction tool for white men and women without known susceptibility. J Clin Oncol 2009; 27(5): 686-693. − **Ausschlussgrund: EB4** (Studientyp)

30. Freedman RA, Garber JE. Family cancer history: healthy skepticism required. J Natl Cancer Inst 2011; 103(10): 776-777. − **Ausschlussgrund: EB4** (Studientyp)

31. Gaff CL, Aragona C, MacInnis RJ, Cowan R, Payne C, Giles GG et al. Accuracy and completeness inreporting family history of prostate cancer by unaffected men. Urology 2004; 63(6): 1111-1116. − **Ausschlussgrund: EB2a** (Prüfinstrument)

32. Glanz K, Grove J, Le Marchand L, Gotay C. Underreporting of family history of colon cancer: correlates and implications. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1999; 8(7): 635-639. − **Ausschlussgrund: EB1** (Population)

33. Griffiths EK, Shapira DV. Risk factors in asymptomatic subjects screened for colorectal cancer. Cancer Detect Prev 1990; 14(6): 647-650. − **Ausschlussgrund: EB2b** (Referenztest)

34. Grover S, Stoffel EM, Bussone L, Tschoegl E, Syngal S. Physician assessment of family cancer history and referral for genetic evaluation in colorectal cancer patients. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2(9): 813-819. − **Ausschlussgrund: EB2b** (Referenztest)

35. Hakama M. Family history in colorectal cancer surveillance strategies. Lancet 2006; 368(9530): 101-103. − **Ausschlussgrund: EB4** (Studientyp)

36. Hoffmeister M, Chang-Claude J, Brenner H. Validity of self-reported endoscopies of the large bowel and implications for estimates of colorectal cancer risk. Am J Epidemiol 2007; 166(2): 130-136. − **Ausschlussgrund: EB2a** (Prüfinstrument)

37. House W, Sharp D, Sheridan E. Identifying and screening patients at high risk of colorectal cancer in general practice. J Med Screen 1999; 6(4): 205-208. − **Ausschlussgrund: EB4** (Studientyp)

38. Hüppe D, Lemberg L, Felten G. Diagnostische Bedeutung und Akzeptanz der Vorsorgekoloskopie: erste Ergebnisse. Z Gastroenterol 2004; 42(7): 591-598. − **Ausschlussgrund: EB4** (Studientyp)

39. Jefferies S, Goldgar D, Eeles R. The accuracy of cancer diagnoses as reported in families with head and neck cancer: a case-control study. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2008; 20(4): 309-314. − **Ausschlussgrund: EB3** (Gütemaße)

40. Kahi CJ, Rex DK, Imperiale TF. Screening, surveillance, and primary prevention for colorectal cancer: a review of the recent literature. Gastroenterology 2008; 135(2): 380-399. − **Ausschlussgrund: EB4** (Studientyp)

41. Kampman E. A first-degree relative with colorectal cancer: what are we missing? Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007; 16(1): 1-3. − **Ausschlussgrund: EB4** (Studientyp)

42. Kastrinos F, Allen JI, Stockwell DH, Stoffel EM, Cook EF, Mutinga ML et al. Development and validation of a colon cancer risk assessment tool for patients undergoing colonoscopy. Am J Gastroenterol 2009; 104(6): 1508-1518. − **Ausschlussgrund: EB2b** (Referenztest)

43. Kelly KM, Shedlosky-Shoemaker R, Porter K, Remy A, DeSimone P, Andrykowski MA. Cancer family history reporting: impact of method and psychosocial factors. J Genet Couns 2007; 16(3): 373-382. − **Ausschlussgrund: EB2b** (Referenztest)

44. Klein CA. Learning from (family) history. Nurse Pract 2001; 26(9): 62. − **Ausschlussgrund: EB4** (Studientyp)

45. Leggatt V, Mackay J, Yates JRW. Evaluation of questionnaire on cancer family history in identifying patients at increased genetic risk in general practice. Br Med J 1999; 319(7212): 757-758. − **Ausschlussgrund: EB4** (Studientyp)

46. Love RR, Evans AM, Josten DM. The accuracy of patient reports of a family history of cancer. J Chronic Dis 1985; 38(4): 289-293. − **Ausschlussgrund: EB1** (Population)

47. Lynch HT, Fusaro RM, Lynch JF. Family history of cancer. Ann N Y Acad Sci 1995; 768: 12-29. − **Ausschlussgrund: EB4** (Studientyp)

48. Lynch PM. Screening colonoscopy for family history of colorectal cancer: a growing consensus. Ann Surg Oncol 2002; 9(5): 425-427. − **Ausschlussgrund: EB4** (Studientyp)

49. Mai PL, Garceau AO, Graubard BI, Dunn M, McNeel TS, Gonsalves L et al. Confirmation of family cancer history reported in a population-based survey. J Natl Cancer Inst 2011; 103(10): 788-797. − **Ausschlussgrund: EB3** (Gütemaße)

50. Maslekar S, Gardiner AB, Monson JRT, Duthie GS. Artificial neural networks to predict presence of significant pathology in patients presenting to routine colorectal clinics. Colorectal Dis 2010; 12(12): 1254-1259. − **Ausschlussgrund: EB2b** (Referenztest)

51. Matarese V, Pezzoli A, Trevisani L, Boccia S, Brancaleoni M, Simone L et al. Surveillance and cost-effectiveness of colonscopy in asymptomatic increased risk subjects of colorectal cancer: Ferrara experience [Italienisch]. Recenti Prog Med 2004; 95(7-8): 352-357. − **Ausschlussgrund: EB4** (Studientyp)

52. Matarese VG, Feo CV, Pezzoli A, Trevisani L, Brancaleoni M, Gullini S. Colonoscopy surveillance in asymptomatic subjects with increased risk for colorectal cancer: clinical evaluation and cost analysis of an Italian experience. Eur J Cancer Prev 2007; 16(4): 292-297. − **Ausschlussgrund: EB4** (Studientyp)

53. Mitchell RJ, Brewster D, Campbell H, Porteous MEM, Wyllie AH, Bird CC et al. Accuracy of reporting of family history of colorectal cancer. Gut 2004; 53(2): 291-295. − **Ausschlussgrund: EB3** (Gütemaße)

54. Murff HJ, Byrne D, Syngal S. Cancer risk assessment: quality and impact of the family history interview. Am J Prev Med 2004; 27(3): 239-245. − **Ausschlussgrund: EB4** (Studientyp)

55. Naicker S, Meiser B, Goodwin A, Kirk J, Barlow-Stewart K, Dobbins T et al. A pilot study to evaluate the utility of an online familial risk tool to screen for colorectal cancer. Asia Pac J Clin Oncol 2011; 7(Suppl 4): 127. − **Ausschlussgrund: EB5** (Vollpublikation)

56. Navarro M, Binefa G, Blanco I, Guardiola J, Rodríguez-Moranta F, Peris M et al. Colorectal cancer screening: strategies to select populations with moderate risk for disease. Rev Esp Enferm Dig 2009; 101(12): 855-860. − **Ausschlussgrund: EB2b** (Referenztest)

57. Nowicki A, Duda M, Kula Z. Preliminary results of a screening programme for early detection of colorectal cancer conducted at the Centre of Oncology in Bydgoszcz, Poland, since 2001 thru 2004. Proktologia 2006; 7(2): 104-117. − **Ausschlussgrund: EB5** (Vollpublikation)

58. Perea J, Ortiz M, Hidalgo M, Urioste M. Importance of family history in colorectal cancer clinical practice. Colorectal Dis 2010; 12(6): 606. − **Ausschlussgrund: EB4** (Studientyp)

59. Pezzoli A, Matarese V, Rubini M, Simoni M, Caravelli GC, Stockbrugger R et al. Colorectal cancer screening: results of a 5-year program in asymptomatic subjects at increased risk. Dig Liver Dis 2007; 39(1): 33-39. − **Ausschlussgrund: EB4** (Studientyp)

60. Rauscher GH, Sandler DP. Validating cancer histories in deceased relatives. Epidemiology 2005; 16(2): 262-265. − **Ausschlussgrund: EB3** (Gütemaße)

61. Rich EC, Burke W, Heaton CJ, Haga S, Pinsky L, Short MP et al. Reconsidering the family history in primary care. J Gen Intern Med 2004; 19(3): 273-280. − **Ausschlussgrund: EB4** (Studientyp)

62. Roth FL, Camey SA, Caleffi M, Schuler-Faccini L, Palmero EI, Bochi C et al. Consistency of self-reported first-degree family history of cancer in a population-based study. Fam Cancer 2009; 8(3): 195-202. − **Ausschlussgrund: EB6** (westliche Industrienationen)

63. Sandhu MS, Luben R, Khaw KT. Self reported non-insulin dependent diabetes, family history, and risk of prevalent colorectal cancer: population based, cross sectional study. J Epidemiol Community Health 2001; 55(11): 804-805. − **Ausschlussgrund: EB4** (Studientyp)

64. Segnan N, Senore C, Andreoni B, Aste H, Bonelli L, Crosta C et al. Baseline findings of the Italian multicenter randomized controlled trial of "once-only sigmoidoscopy": SCORE. J Natl Cancer Inst 2002; 94(23): 1763-1772. − **Ausschlussgrund: EB4** (Studientyp)

65. Sijmons RH, Boonstra AE, Reefhuis J, Hordijk-Hos JM, De Walle HE, Oosterwijk JC et al. Accuracy of family history of cancer: clinical genetic implications. Eur J Hum Genet 2000; 8(3): 181-186. − **Ausschlussgrund: EB1** (Population)

66. Silberberg J, Wlodarczyk J, Hensley M, Ray C, Alexander H, Basta M et al. Accuracy of reported family history of heart disease: the impact of 'don't know' responses. Aust N Z J Med 1994; 24(4): 386-389. − **Ausschlussgrund: EB3** (Gütemaße)

67. Slattery ML, Kerber RA. A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk: the Utah Population Database. JAMA 1993; 270(13): 1563-1568. − **Ausschlussgrund: EB4** (Studientyp)

68. Slattery ML, Kerber RA. Family history of cancer and colon cancer risk: the Utah Population Database. J Natl Cancer Inst 1994; 86(21): 1618-1626. − **Ausschlussgrund: EB4** (Studientyp)

69. Soegaard M, Jensen A, Frederiksen K, Høgdall E, Høgdall C, Blaakaer J et al. Accuracy of self-reported family history of cancer in a large case-control study of ovarian cancer. Cancer Causes Control 2008; 19(5): 469-479. − **Ausschlussgrund: EB3** (Gütemaße)

70. Stegeman I, De Wijkerslooth TR, Stoop EM, Van Leerdam M, Dekker E, Kuipers EJ et al. The diagnostic value of risk factors in population screening for colorectal cancer. Gastroenterology 2011; 140(5 Suppl 1): S410. − **Ausschlussgrund: EB5** (Vollpublikation)

71. Stegeman I, De Wijkerslooth TR, Stoop EM, Van Leerdam M, Dekker E, Kuipers EJ et al. Can an individual risk profile for CRC be used as triage test in CRC screening. Gastroenterology 2011; 140(5 Suppl 1): S414. − **Ausschlussgrund: EB5** (Vollpublikation)

72. Steinmetz J, Spyckerelle Y, Guéguen R, Dupré C. Colorectal cancer screening in Health Examination Centers. Gastroenterol Clin Biol 2006; 30(6-7): 832-837. − **Ausschlussgrund: EB4** (Studientyp)

73. Tempest V, Iredale R, Gray J, France L, Anstey S, Steward J. Pedigree construction and disease confirmation: a pilot study in Wales exploring the role of nonclinical personnel. Eur J Hum Genet 2005; 13(9): 1063-1070. − **Ausschlussgrund: EB4** (Studientyp)

74. Tyagi A, Morris J. Using decision analytic methods to assess the utility of family history tools. Am J Prev Med 2003; 24(2): 199-207. − **Ausschlussgrund: EB4** (Studientyp)

75. Vasen HFA, Möslein G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L et al. Recommendations to improve identification of hereditary and familial colorectal cancer in Europe. Fam Cancer 2010; 9(2): 109-115. − **Ausschlussgrund: EB4** (Studientyp)

76. Williams RR, Hunt SC, Barlow GK, Chamberlain RM, Weinberg AD, Cooper HP et al. Health family trees: a tool for finding and helping young family members of coronary and cancer prone pedigrees in Texas and Utah. Am J Public Health 1988; 78(10): 1283-1286. − **Ausschlussgrund: EB4** (Studientyp)

77. Winslet M. Surveillance and screening for colorectal cancer: some answers and even more questions. Colorectal Dis 2009; 11(2): 115. − **Ausschlussgrund: EB4** (Studientyp)

78. Worthley DL, Smith A, Bampton PA, Cole SR, Young GP. Many participants in fecal occult blood test population screening have a higher-than-average risk for colorectal cancer. Eur J Gastroenterol Hepatol 2006; 18(10): 1079-1083. − **Ausschlussgrund: EB4** (Studientyp)

79. Ziogas A, Anton-Culver H. Validation of family history data in cancer family registries. Am J Prev Med 2003; 24(2): 190-198. − **Ausschlussgrund: EB1** (Population)

Teilziele C und D

1. Evaluation of mass screening for colorectal cancer with 'sequential fecal occult blood test' in an asymptomatic population [Chinesisch]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 1993; 15(3): 230-233. − **Ausschlussgrund: EC4/ED5** (Studientyp)

2. Ahnen DJ, Horick NK, Finkelstein DM, Lowery J. Outcome analysis of the family health promotion project: An intervention to improve colonoscopy screening compliance in families at high risk of colorectal cancer. Gastroenterology 2010; 138(5 Suppl 1): S43-S44. − **Ausschlussgrund: EC5/ED6** (Vollpublikation)

3. Ahnen DJ, Lowery JT. Baseline and outcome data from the family health promotion project (FHPP). Fam Cancer 2011; 10(Suppl 1): S14. − **Ausschlussgrund: EC5/ED6** (Vollpublikation)

4. Armitage NC, Farrands PA, Mangham CM, Hardcastle JD. Faecal occult blood screening of first degree relatives of patients with colorectal cancer. Int J Colorectal Dis 1986; 1(4): 248-250. − **Ausschlussgrund: EC4/ED5** (Studientyp)

5. Atkin WS, Edwards R, Wardle J, Northover JMA, Sutton S, Hart AR et al. Design of a multicentre randomised trial to evaluate flexible sigmoidoscopy in colorectal cancer screening. J Med Screen 2001; 8(3): 137-144. − **Ausschlussgrund: EC3/ED4** (patientenrelevante Endpunkte)

6. Balmaña J, Castells A, Cervantes A. Familial colorectal cancer risk: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol 2010; 21(Suppl 5): v78-v81. − **Ausschlussgrund: EC1/ED1** (Population)

7. Carey M, Sanson-Fisher R, Macrae F, Hill D, D'Este C, Paul C et al. Improving adherence to surveillance and screening recommendations for people with colorectal cancer and their first degree relatives: a randomized controlled trial. BMC Cancer 2012; 12: 62. − **Ausschlussgrund: EC2a/ED2** (Prüfintervention)

8. Cotterchio M, Manno M, Klar N, McLaughlin J, Gallinger S. Colorectal screening is associated with reduced colorectal cancer risk: a case-control study within the population-based Ontario Familial Colorectal Cancer Registry. Cancer Causes Control 2005; 16(7): 865-875. − **Ausschlussgrund: EC4/ED5** (Studientyp)

9. Cottet V, Pariente A, Nalet B, Lafon J, Milan C, Olschwang S et al. Colonoscopic screening of first-degree relatives of patients with large adenomas: increased risk of colorectal tumors. Gastroenterology 2007; 133(4): 1086-1092. − **Ausschlussgrund: EC4/ED5** (Studientyp)

10. Daly JM, Xu Y, Ely JW, Levy BT. A randomized colorectal cancer screening intervention trial in the Iowa Research Network (IRENE): study recruitment methods and baseline results. J Am Board Fam Med 2012; 25(1): 63-72. − **Ausschlussgrund: EC2a/ED2** (Prüfintervention)

11. Dekker N, Hermens RP, Elwyn G, Van der Weijden T, Nagengast FM, Van Duijvendijk P et al. Improving calculation, interpretation and communication of familial colorectal cancer risk: protocol for a randomized controlled trial. Implement Sci 2010; 5: 6. − **Ausschlussgrund: EC1/ED1** (Population)

12. 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. − **Ausschlussgrund: EC3/ED4** (patientenrelevante Endpunkte)

13. Elwood JM, Ali G, Schlup MM, McNoe B, Barbezat GO, North F et al. Flexible sigmoidoscopy or colonoscopy for colorectal screening: a randomized trial of performance and acceptability. Cancer Detect Prev 1995; 19(4): 337-347. − **Ausschlussgrund: EC3/ED4** (patientenrelevante Endpunkte)

14. Fernández JL, Gallegos M, Brochero A, Arévalo C, Piccioni H, Gutiérrez Galiana H. Screening for colorectal cancer with an immunological fecal occult blood test [Spanisch]. Acta Gastroenterol Latinoam 1999; 29(2): 73-78. − **Ausschlussgrund: EC1/ED1** (Population)

15. Guillem JG, Forde KA, Treat MR, Neugut AI, O'Toole KM, Diamond BE. Colonoscopic screening for neoplasms in asymptomatic first-degree relatives of colon cancer patients: a controlled, prospective study. Dis Colon Rectum 1992; 35(6): 523-529. − **Ausschlussgrund: EC4/ED5** (Studientyp)

16. Harris MA, Byles JE, Cockburn J, D'Este C. A general practice-based recruitment strategy for colorectal cancer screening. Aust N Z J Public Health 2000; 24(4): 441-443. − **Ausschlussgrund: EC2a/ED2** (Prüfintervention)

17. Hayes RB, Reding D, Kopp W, Subar AF, Bhat N, Rothman N et al. Etiologic and early marker studies in the prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) cancer screening trial. Control Clin Trials 2000; 21(6 Suppl): 349S-355S. − **Ausschlussgrund: EC3/ED4** (patientenrelevante Endpunkte)

18. Imperiali G, Minoli G. Colonic neoplasm in asymptomatic patients with family history of colon cancer: results of a colonoscopic prospective and controlled study; results of a pilot study of endoscopic screening of first degree relatives of colorectal cancer patients in Italy. Gastrointest Endosc 1999; 49(1): 132-133. − **Ausschlussgrund: EC4/ED5** (Studientyp)

19. Ink O, Anciaux ML, Buffet C, Eugène C, Pelletier G, Quevauvilliers J et al. Colonic endoscopic screening and familial antecedent of sporadic rectocolonic cancer: controlled prospective study [Französisch]. Gastroenterol Clin Biol 1989; 13(12): 1060-1064. − **Ausschlussgrund: EC4/ED5** (Studientyp)

20. Kahi CJ, Rex DK, Imperiale TF. Screening, surveillance, and primary prevention for colorectal cancer: a review of the recent literature. Gastroenterology 2008; 135(2): 380-399. − **Ausschlussgrund: EC4/ED5** (Studientyp)

21. Le Rhun M, Coron E, Parlier D, Nguyen J-M, Canard J-M, Alamdari A et al. High resolution colonoscopy with chromoscopy versus standard colonoscopy for the detection of colonic neoplasia: a randomized study. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4(3): 349-354. − **Ausschlussgrund: EC3/ED4** (patientenrelevante Endpunkte)

22. Lowery J, Marcus A, Ahnen D. Baseline and outcome results of the family health promotion project (FHPP). Fam Cancer 2011; 10(4): 718-719. − **Ausschlussgrund: EC5/ED6** (Vollpublikation)

23. Lowery JT, Marcus A, Kinney A, Bowen D, Finkelstein DM, Horick N et al. The Family Health Promotion Project (FHPP): design and baseline data from a randomized trial to increase colonoscopy screening in high risk families. Contemp Clin Trials 2012; 33(2): 426-435. − **Ausschlussgrund: EC2a/ED2** (Prüfintervention)

24. Menges M, Gärtner B, Georg T, Fischinger J, Zeitz M. Cost-benefit analysis of screening colonoscopy in 40- to 50-year-old first-degree relatives of patients with colorectal cancer. Int J Colorectal Dis 2006; 21(6): 596-601. − **Ausschlussgrund: EC4/ED5** (Studientyp)

25. Mesihovic R, Vanis N, Gribajcevic M. Test for obscure bleeding vs colonoscopy in the prevention of colorectal cancer. Med Arh 2008; 62(3): 153-155. − **Ausschlussgrund: EC4/ED5** (Studientyp)

26. Multicentre Australian Colorectal-neoplasia Screening Group. A comparison of colorectal neoplasia screening tests: a multicentre community-based study of the impact of consumer choice. Med J Aust 2006; 184(11): 546-550. − **Ausschlussgrund: EC2a/ED2** (Prüfintervention)

27. Nakama H, Zhang B, Zhang X, Fukazawa K. Age-related cancer detection rate and costs for one cancer detected in one screening by immunochemical fecal occult blood test. Dis Colon Rectum 2001; 44(11): 1696-1699. − **Ausschlussgrund: EC4/ED5** (Studientyp)

28. Pariente EA, Lafon J, Milan C. Colonoscopic screening in first degree relatives of patients with colorectal cancer (CCR): a prospective, multicentre, case control study. Gut 1994; 35(4 Suppl): A40. − **Ausschlussgrund: EC5/ED6** (Vollpublikation)

29. Pariente EA, Lafon J, Milan C. Colonoscopic screening in first-degree relatives of patients with colorectal cancer (CCR): a prospective, multicentre, case-control study. Gut 1996; 39(Suppl 3): A40. − **Ausschlussgrund: EC5/ED6** (Vollpublikation)

30. Quintero E, Carrillo-Palau M, Hernández-Guerra M, Gimeno-García AZ, Nicolás-Pérez D, Alonso-Abreu I et al. Prevalence and risk of significant colorectal neoplasia in asymptomatic first-degree relatives of patients with colorectal cancer. Gastroenterology 2011; 140(5 Suppl 1): S417. − **Ausschlussgrund: EC5/ED6** (Vollpublikation)

31. Ramsey SD, Wilschut J, Boer R, Van Ballegooijen M. A decision-analytic evaluation of the cost-effectiveness of family history-based colorectal cancer screening programs. Am J Gastroenterol 2010; 105(8): 1861-1869. − **Ausschlussgrund: EC4/ED5** (Studientyp)

32. Regge D, Laudi C, Galatola G, Della Monica P, Bonelli L, Angelelli G et al. Diagnostic accuracy of computed tomographic colonography for the detection of advanced neoplasia in individuals at increased risk of colorectal cancer. JAMA 2009; 301(23): 2453-2461. − **Ausschlussgrund: EC4/ED5** (Studientyp)

33. Rubinstein WS, Acheson LS, O'Neill SM, Ruffin MTt, Wang C, Beaumont JL et al. Clinical utility of family history for cancer screening and referral in primary care: a report from the Family Healthware Impact Trial. Genet Med 2011; 13(11): 956-965. − **Ausschlussgrund: EC2a/ED2** (Prüfintervention)

34. Scott RG, Edwards JT, Fritschi L, Foster NM, Mendelson RM, Forbes GM. Community-based screening by colonoscopy or computed tomographic colonography in asymptomatic average-risk subjects. Am J Gastroenterol 2004; 99(6): 1145-1151. − **Ausschlussgrund: EC1/ED1** (Population)

35. Segnan N, Senore C, Andreoni B, Arrigoni A, Bisanti L, Cardelli A et al. Randomized trial of different screening strategies for colorectal cancer: patient response and detection rates. J Natl Cancer Inst 2005; 97(5): 347-357. − **Ausschlussgrund: EC2a/ED2** (Prüfintervention)

36. Segnan N, Senore C, Andreoni B, Aste H, Bonelli L, Crosta C et al. Baseline findings of the Italian multicenter randomized controlled trial of "once-only sigmoidoscopy": SCORE. J Natl Cancer Inst 2002; 94(23): 1763-1772. − **Ausschlussgrund: EC2a/ED2** (Prüfintervention)

37. Segnan N, Senore C, Bonelli LA, Andreoni B, Giliani O, Giacomin A et al. Once-only sigmoidoscopy screening for colorectal cancer: incidence and mortality follow-up of the italian randomized controlled trial (SCORE). Gastroenterology 2011; 140(5 Suppl 1): S15. − **Ausschlussgrund: EC2a/ED2** (Prüfintervention)

38. Shaukat A, Oancea C, Watt GD, Church TR, Zauber AG, Winawer SJ et al. Customizing timing of screening colonoscopy: a predictive model for risk of adenomas. Gastroenterology 2010; 138(5 Suppl 1): S629. − **Ausschlussgrund: EC5/ED6** (Vollpublikation)

39. Sieg A. Screeningkoloskopie bei Personen zwischen 50 und 60 Jahren mit und ohne familiäres Risiko für Kolonkarzinom: eine prospektive Multizenterstudie. Z Gastroenterol 2003; 41(11): 1077-1082. − **Ausschlussgrund: EC4/ED5** (Studientyp)

40. Stegeman I, De Wijkerslooth TR, Stoop EM, Van Leerdam M, Dekker E, Kuipers EJ et al. Can an individual risk profile for CRC be used as triage test in CRC screening. Gastroenterology 2011; 140(5 Suppl 1): S414. − **Ausschlussgrund: EC5/ED6** (Vollpublikation)

41. Stegeman I, De Wijkerslooth TR, Stoop EM, Van Leerdam M, Dekker E, Kuipers EJ et al. The diagnostic value of risk factors in population screening for colorectal cancer. Gastroenterology 2011; 140(5 Suppl 1): S410. − **Ausschlussgrund: EC5/ED6** (Vollpublikation)

42. Stone CA, Carter RC, Vos T, St John J. Colorectal cancer screening in Australia: an economic evaluation of a potential biennial screening program using faecal occult blood tests. Aust N Z J Public Health 2004; 28(3): 273-282. − **Ausschlussgrund: EC4/ED5** (Studientyp)

43. Van der Meulen-de Jong AE, Morreau H, Becx MCJM, Crobach LFSJ, Van Haastert M, Ten Hove WR et al. High detection rate of adenomas in familial colorectal cancer. Gut 2011; 60(1): 73-76. − **Ausschlussgrund: EC3/ED4** (patientenrelevante Endpunkte)

44. Walker A, Whynes DK. Filtering strategies in mass population screening for colorectal cancer: an economic evaluation. Med Decis Making 1992; 12(1): 2-7. − **Ausschlussgrund: EC4/ED5** (Studientyp)

45. Wallace MB, Kemp JA, Meyer F, Horton K, Reffel A, Christiansen CL et al. Screening for colorectal cancer with flexible sigmoidoscopy by nonphysician endoscopists. Am J Med 1999; 107(3): 214-218. − **Ausschlussgrund: EC4/ED5** (Studientyp)

46. Whynes DK, Neilson AR, Walker AR, Hardcastle JD. Faecal occult blood screening for colorectal cancer: is it cost-effective? Health Econ 1998; 7(1): 21-29. − **Ausschlussgrund: EC4/ED5** (Studientyp)

47. Zhu MM, Xu XT, Nie F, Tong JL, Xiao SD, Ran ZH. Comparison of immunochemical and guaiac-based fecal occult blood test in screening and surveillance for advanced colorectal neoplasms: a meta-analysis. J Dig Dis 2010; 11(3): 148-160. − **Ausschlussgrund: EC1/ED1** (Population)

Anhang C – Liste der gesichteten systematischen Übersichten

Teilziel A

Baglietto L, Jenkins MA, Severi G, Giles GG, Bishop DT, Boyle P et al. Measures of familial aggregation depend on definition of family history: meta-analysis for colorectal cancer. J Clin Epidemiol 2006; 59(2): 114-124.

Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. Eur J Cancer 2006; 42(2): 216-227.

Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. Am J Gastroenterol 2001; 96(10): 2992-3003.

Qureshi N, Wilson B, Santaguida P, Carroll J, Allanson J, Culebro CR et al. Collection and use of cancer family history in primary care: AHRQ publication no. 08-E001 [online]. 10.2007 [Zugriff: 27.06.2012]. (AHRQ Evidence Reports/Technology Assessments; Band 159). URL: http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/famhistory/famhist.pdf.

Waldmann A, Raspe H, Katalinic A. Darmkrebsrisiko bei familiären und hereditären Risikopersonen unter 55 Jahren. Z Gastroenterol 2009; 47(10): 1052-1058.

Teilziel B

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.

Murff HJ, Spigel DR, Syngal S. Does this patient have a family history of cancer? An evidence-based analysis of the accuracy of family cancer history. JAMA 2004; 292(12): 1480-1489.

Plat AW, Kroon AA, Van Schayck CP, De Leeuw PW, Stoffers HE. Obtaining the family history for common, multifactorial diseases by family physicians: a descriptive systematic review. Eur J Gen Pract 2009; 15(4): 231-242.

Qureshi N, Carroll JC, Wilson B, Santaguida P, Allanson J, Brouwers M et al. The current state of cancer family history collection tools in primary care: a systematic review. Genet Med 2009; 11(7): 495-506.

Qureshi N, Wilson B, Santaguida P, Carroll J, Allanson J, Culebro CR et al. Collection and use of cancer family history in primary care: AHRQ publication no. 08-E001 [online]. 10.2007 [Zugriff: 27.06.2012]. (AHRQ Evidence Reports/Technology Assessments; Band 159). URL: http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/famhistory/famhist.pdf.

Qureshi N, Wilson B, Santaguida P, Little J, Carroll J, Allanson J et al. Family history and improving health: AHRQ publication no. 09-E016 [online]. 08.2009 [Zugriff: 27.06.2012]. (AHRQ Evidence Reports/Technology Assessments; Band 186). URL: http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/famhistory/famhimp.pdf.

Reid GT, Walter FM, Brisbane JM, Emery JD. Family history questionnaires designed for clinical use: a systematic review. Public Health Genomics 2009; 12(2): 73-83.

Wilson B, Qureshi N, Little J, Santaguida P, Carroll J, Allanson J et al. Clinical utility of cancer family history collection in primary care: AHRQ publication no. 09-E007 [online]. 04.2009 [Zugriff: 27.06.2012]. (AHRQ Evidence Reports/Technology Assessments; Band 179). URL: http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/famhistory/famhist2.pdf.

Wilson BJ, Qureshi N, Santaguida P, Little J, Carroll JC, Allanson J et al. Systematic review: family history in risk assessment for common diseases. Ann Intern Med 2009; 151(12): 878-885.

Teilziele C und D

Arditi C, Peytremann-Bridevaux I, Burnand B, Eckardt VF, Bytzer P, Agréus L et al. Appropriateness of colonoscopy in Europe (EPAGE II): screening for colorectal cancer. Endoscopy 2009; 41(3): 200-208.

Blue Cross and Blue Shield Association. CT colonography ("virtual colonoscopy") for colon cancer screening [online]. 2009 [Zugriff: 06.07.2012]. (TEC Assessments; Band 24(1)). URL: http://www.bcbs.com/blueresources/tec/vols/24/24_01.pdf.

Brewer DA, Fung CL, Chapuis PH, Bokey EL. Should relatives of patients with colorectal cancer be screened? A critical review of the literature. Dis Colon Rectum 1994; 37(12): 1328-1338.

Hewitson P, Glasziou PP, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. Cochrane Database Syst Rev 2007; (1): CD001216.

Holden DJ, Harris R, Porterfield DS, Jonas DE, Morgan LC, Reuland D et al. Enhancing the use and quality of colorectal cancer screening: AHRQ publication no. 10-E002 [online]. 02.2010 [Zugriff: 04.07.2012]. (Evidence Report/Technology Assessment; Band 190). URL: http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/crcuse/crcuse.pdf.

Jellema P, Van der Windt DAWM, Bruinvels DJ, Mallen CD, Van Weyenberg SJB, Mulder CJ et al. Value of symptoms and additional diagnostic tests for colorectal cancer in primary care: systematic review and meta-analysis. BMJ 2010; 340: c1269.

McLeod RS. Screening strategies for colorectal cancer: a systematic review of the evidence. Can J Gastroenterol 2001; 15(10): 647-660.

Medical Advisory Secretariat. Computed tomographic colonography: an evidence-based analysis. 2003. (Ontario Health Technology Assessment Series; Band 3(5)). URL: http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_tomocolon_100103.pdf.

Medical Advisory Secretariat. Screening methods for early detection of colorectal cancers and polyps: summary of evidence-based analyses. Toronto: MAS; 2009. (Ontario Health Technology Assessment Series; Band 9(6)). URL: http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_crc_20090928.pdf.

Mujoomdar M, Cimon K, Spry C. Fecal immunochemical tests for colorectal cancer screening: a systematic review of accuracy and compliance. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009. URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/M0010_FIT_for_colorectal_cancer_L3_e.pdf.

Niv Y, Hazazi R, Levi Z, Fraser G. Screening colonoscopy for colorectal cancer in asymptomatic people: a meta-analysis. Dig Dis Sci 2008; 53(12): 3049-3054.

Pignone M, Rich M, Teutsch SM, Berg AO, Lohr KN. Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2002; 137(2): 132-141.

Stürzlinger H, Genser D, Hiebinger C, Windisch F. Effektivität und Effizienz der CT-Koloskopie im Vergleich zur konventionellen Koloskopie in der Dickdarmkrebsdiagnose und -früherkennung [online]. 2009 [Zugriff: 04.07.2012]. (DIMDI Schriftenreihe Health Technology Assessment; Band 82). URL: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta217_bericht_de.pdf.

Towler B, Irwig L, Glasziou P, Kewenter J, Weller D, Silagy C. A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. BMJ 1998; 317(7158): 559-565.

Walsh JM, Terdiman JP. Colorectal cancer screening: scientific review. JAMA 2003; 289(10): 1288-1296.

Whitlock EP, Lin J, Liles E, Beil T, Fu R, O'Connor E et al. Screening for colorectal cancer: an updated systematic review; AHRQ publication no. 08-05-05124-EF-1. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2008. (Evidence Synthesis; Band 65, Pt 1). URL: http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf08/colocancer/colcanes1.pdf.

Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu R. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2008; 149(9): 638-658.

Zijta FM, Bipat S, Stoker J. Magnetic resonance (MR) colonography in the detection of colorectal lesions: a systematic review of prospective studies. Eur Radiol 2010; 20(5): 1031-1046.

Anhang D – Liste der vom G-BA übermittelten Unterlagen

1. Brenner H, Hoffmeister M, Brenner G, Altenhofen L, Haug U. Expected reduction of colorectal cancer incidence within 8 years after introduction of the German screening colonoscopy programme: estimates based on 1,875,708 screening colonoscopies. Eur J Cancer 2009; 45(11): 2027-2033. − **Ausschlussgrund: EA4 (Studientyp); EB4 (Studientyp); EC4/ED5 (Studientyp)**

2. Brenner H, Hoffmeister M, Haug U. Family history and age at initiation of colorectal cancer screening. Am J Gastroenterol 2008; 103(9): 2326-2331. − **Ausschlussgrund: EA4 (Studientyp); EB4 (Studientyp); EC4/ED5 (Studientyp)**

3. Deutsche Gesellschaft für Humangenetik. Fragebogen zur Ermittlung des Risikos für familiären Darmkrebs [unveröffentlicht]. − **Ausschlussgrund: EA4 (Studientyp); EB4 (Studientyp); EC4/ED5 (Studientyp)**

4. Engel C, Rahner N, Schulmann K, Holinski-Feder E, Goecke TO, Schackert HK et al. Efficacy of annual colonoscopic surveillance in individuals with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Clin Gastroenterol Hepatol 2010; 8(2): 174-182. − **Ausschlussgrund: EA4 (Studientyp); EB4 (Studientyp); EC1/ED1 (Population)**

5. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. N Engl J Med 1994; 331(25): 1669-1674. − **Ausschlussgrund: eingeschlossen; EB4 (Studientyp); EC4/ED5 (Studientyp)**

6. Järvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomäki P et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Gastroenterology 2000; 118(5): 829-834. − **Ausschlussgrund: EA4 (Studientyp); EB4 (Studientyp); EC1/ED1 (Population)**

7. Lamberti C, Mangold E, Pagenstecher C, Jungck M, Schwering D, Bollmann M et al. Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer among unselected patients with colorectal cancer in Germany. Digestion 2006; 74(1): 58-67. − **Ausschlussgrund: EA4 (Studientyp); EB4 (Studientyp); EC4/ED5 (Studientyp)**

8. Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM et al. A National Cancer Institute workshop on hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. J Natl Cancer Inst 1997; 89(23): 1758-1762. − **Ausschlussgrund: EA4 (Studientyp); EB4 (Studientyp); EC4/ED5 (Studientyp)**

9. Schmiegel W, Pox C, Adler G, Fleig W, Fölsch UR, Frühmorgen P et al. S3-Leitlinienkonferenz "Kolorektales Karzinom" 2004. Z Gastroenterol 2004; 42(10): 1129-1177. − **Ausschlussgrund: EA4 (Studientyp); EB4 (Studientyp); EC4/ED5 (Studientyp)**

10. Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, Graeven U, Heinemann V, Porschen R et al. S3-Leitlinie "Kolorektales Karzinom": Aktualisierung 2008; Ergebnis einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz (8.-9. Juni 2007). Z Gastroenterol 2008; 46(8): 799-840. − **Ausschlussgrund: EA4 (Studientyp); EB4 (Studientyp); EC4/ED5 (Studientyp)**

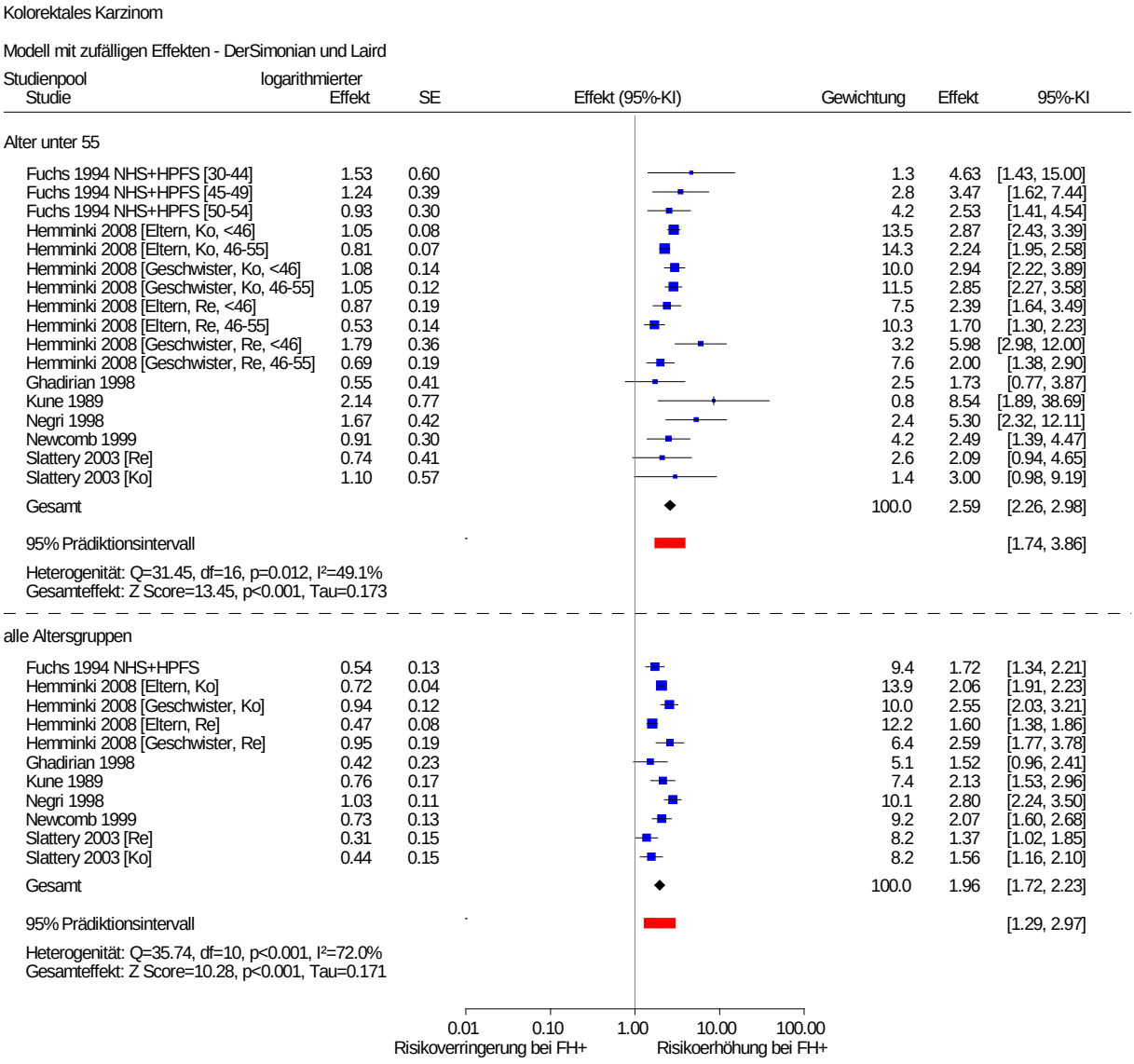
11. Sieg A, Brenner H. Cost-saving analysis of screening colonoscopy in Germany. Z Gastroenterol 2007; 45(9): 945-951. − **Ausschlussgrund: EA4 (Studientyp); EB4 (Studientyp); EC4/ED5 (Studientyp)**

12. St John DJB, McDermott FT, Hopper JL, Debney EA, Johnson WR, Hughes ES. Cancer risk in relatives of patients with common colorectal cancer. Ann Intern Med 1993; 118(10): 785-790. − **Ausschlussgrund: eingeschlossen; EB4 (Studientyp); EC4/ED5 (Studientyp)**

13. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, De la Chapelle A, Rüschoff J et al. Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. J Natl Cancer Inst 2004; 96(4): 261-268. − **Ausschlussgrund: EA4 (Studientyp); EB4 (Studientyp); EC4/ED5 (Studientyp)**

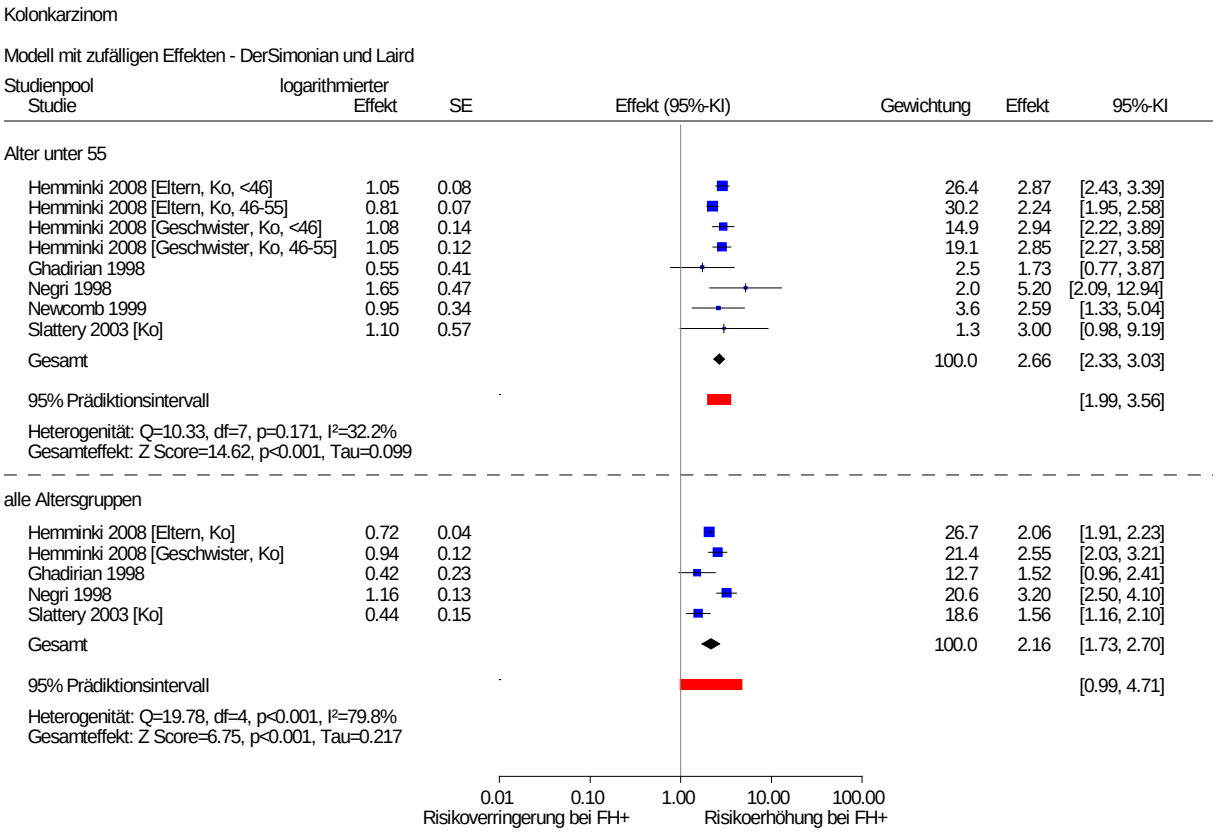
Anhang E – Ergänzende Meta-Analysen zu Teilziel A

Im Folgenden sind die metaanalytischen Ergebnisse für Teilziel A unter Einbezug der distalen anstelle der proximalen Kolonkarzinome aus der Studie Slattery 2003 ergänzend dargestellt.



FH+: positive Familienanamnese, HPFS: Health Professionals Follow-up Study, KI: Konfidenzintervall, Ko: Kolon, NHS: Nurses' Health Study, Re: Rektum

Abbildung 14: Relatives Risiko für die Entwicklung von Darmkrebs bei Personen unter 55 Jahren (oben) sowie bei allen Personen (unten) mit positiver Familienanamnese (ergänzende Analyse)



FH+: positive Familienanamnese, KI: Konfidenzintervall, Ko: Kolon

Abbildung 15: Relatives Risiko für die Entwicklung von Kolonkarzinomen bei Personen unter 55 Jahren mit positiver Familienanamnese (ergänzende Analyse)

Anhang F – Zusammenfassende Dokumentation der Anfragen zu deutschsprachigen Fragebögen zur Familienanamnese

Tabelle 23: Übersicht zu Anfragen zu deutschsprachigen Fragebögen zur Familienanamnese

Organisation	**Antwort eingegangen ja / nein**
Berufsverband Deutscher Internisten e. V.	ja
Deutsche Krebshilfe e. V.	ja
Felix Burda Stiftung[a]	ja
Medizinische Universität Innsbruck, Sektion Humangenetik	ja
R+V Betriebskrankenkasse	ja
Techniker Krankenkasse	ja
Universitätsklinikum Bonn, Institut für Humangenetik	ja
Universitätsklinikum Essen, Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie	ja

a: Die Anfrage an die Felix Burda Stiftung bezog sich auch auf Fragebögen, die die Felix Burda Stiftung gemeinsam mit dem Netzwerk gegen Darmkrebs e. V. herausgibt.

Anhang G – Randomisierte Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens von Screeningmaßnahmen auf Darmkrebs

Tabelle 24: Randomisierte Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens von Screeningmaßnahmen auf Darmkrebs

Studienname / ausgewählte (Methoden-)Publikationen / Studienregisternummer	Land	Studien-beginn	Altersgruppe	Intervention	Vergleich	Hinweis auf Erhebung der Familienanamnese
Studien, für die allgemeine Ergebnisse zu Effekten auf Morbidität und Mortalität vorhanden sind						
Minnesota / [74,118] / -	USA	1975	mehrheitlich 50 – 80	gFOBT	Kontrolle	ja
Nottingham / [119,120] / –	Großbritannien	1981	45 – 74	gFOBT	Kontrolle	nein
Göteborg / [121,122] / ISRCTN58825135	Schweden	1982	60 – 64	gFOBT	Kontrolle	nein
Funen / [123,124]	Dänemark	1985	45 – 75	gFOBT	Kontrolle	nein
PLCO / [76,125] / NCT00002540	USA	1993	55 – 74	Flexible Sigmoidoskopie	Kontrolle	ja
SCORE / [78] / ISRCTN27814061	Italien	1995	55 – 64	Flexible Sigmoidoskopie	Kontrolle	ja
UKFSST / [77,126] / ISRCTN28352761	Großbritannien	1996	55 – 64	Flexible Sigmoidoskopie	Kontrolle	ja
NORCCAP / [75] / 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 Morbidität und Mortalität vorliegen						
SONOS / – / ISRCTN94861265, NTR1010	Niederlande	2007	50 – 75	iFOBT	Kontrolle	nein
COLONPREV / [80] / NCT00906997	Spanien	2008	50 – 69	Koloskopie	iFOBT	ja
NordICC / [79] / NCT00883792	Nordische Länder, Niederlande, Polen	2009	55 – 64	Koloskopie	Kontrolle	ja

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Randomisierte Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens von Screeningmaßnahmen auf Darmkrebs (Fortsetzung)

Studienname / ausgewählte (Methoden-)Publikationen / Studienregisternummer	**Land**	**Studien-beginn**	**Altersgruppe**	**Intervention**	**Vergleich**	**Hinweis auf Erhebung der Familienanamnese**
Randomized controlled trial to evaluate the effectiveness of total colonoscopy in colorectal cancer screening / – / JPRN-UMIN000001980	Japan	2009	40 – 74	Koloskopie + FOBT	FOBT	ja[a]
CONFIRM / – / NCT01239082	USA	2012	50 – 75	Koloskopie	iFOBT	(ja)[b]
Pilot Study of a National Screening Programme for Bowel Cancer in Norway / – / NCT01538550	Norwegen	2012	50 – 74	Flexible Sigmoidoskopie	iFOBT	nein
Abkürzungen: (g) / (i)FOBT: (guaiac) / (immunochemical) Fecal Occult Blood Test, USA: United States of America						

a: Die Tatsache, dass Personen mit HNPCC oder FAP aus der Studie ausgeschlossen wurden, legt nahe, dass die Familienanamnese erhoben wurde.
b: Das Vorliegen bereits eines an KRK erkrankten Verwandten ersten Grades jeglichen Alters führte zum Ausschluss von Personen aus der Studie. Insofern kann diese Studie per se keine relevanten Ergebnisse zu einer möglichen Wechselwirkung der Familienanamnese und der Screeningmaßnahmeliefern.

Anhang H – Autorenanfragen

Tabelle 25: Übersicht zu Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
zu Teilziel C			
Minnesota	▪ Auswertungen zur Wechselwirkung zwischen der Familienanamnese und der Screeningmaßnahme bei Personen unter 55 Jahren	ja	Verweis auf anderen Ansprechpartner (dieser wurde daraufhin angeschrieben)
Nottingham	▪ Erhebung der Familienanamnese ▪ Auswertungen zur Wechselwirkung zwischen der Familienanamnese und der Screeningmaßnahme bei Personen unter 55 Jahren	nein	
Göteborg	▪ Erhebung der Familienanamnese ▪ Auswertungen zur Wechselwirkung zwischen der Familienanamnese und der Screeningmaßnahme	ja	Familienanamnese wurde nicht erhoben
Funen	▪ Erhebung der Familienanamnese ▪ Auswertungen zur Wechselwirkung zwischen der Familienanamnese und der Screeningmaßnahme bei Personen unter 55 Jahren	ja	Familienanamnese wurde nicht erhoben
PLCO	▪ Auswertungen zur Wechselwirkung zwischen der Familienanamnese und der Screeningmaßnahme	nein	
SCORE	▪ Auswertungen zur Wechselwirkung zwischen der Familienanamnese und der Screeningmaßnahme	ja	Verweis auf: Bonelli L, Sciallero S, Senore C, Zappa M, Aste H, Andreoni B et al. History of negative colorectal endoscopy and risk of rectosigmoid neoplasms at screening flexible sigmoidoscopy. Int J Colorectal Dis 2006; 21(2): 105-113.
UKFSST	▪ Auswertungen zur Wechselwirkung zwischen der Familienanamnese und der Screeningmaßnahme	nein	
NORCCAP	▪ Auswertungen zur Wechselwirkung zwischen der Familienanamnese und der Screeningmaßnahme bei Personen unter 55 Jahren	nein	
zu Teilziel D			
COLONFAM	▪ Ergebnispublikationen	ja	Studie läuft noch
Eisinger 2001	▪ Ergebnispublikationen	ja	Studie läuft noch