

Früherkennung von Darmkrebs bei Personen mit familiärem Risiko

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'BERICHTSPLAN' is centered in white text on a dark blue segment that spans across several of these segments.

BERICHTSPLAN

Projekt: S23-01

Version: 1.0

Stand: 29.02.2024

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Früherkennung von Darmkrebs bei Personen mit familiärem Risiko

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

23.11.2023

Interne Projektnummer

S23-01

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Schlagwörter

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

Keywords

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
1 Hintergrund.....	1
2 Fragestellung.....	4
3 Projektverlauf.....	5
4 Methoden	6
4.1 Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko (Teilziel 1)	7
4.1.1 Population	7
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	7
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	7
4.1.4 Studientypen	8
4.1.5 Studiengröße	8
4.1.6 Publikationssprache	9
4.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	9
4.2 Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette bei Personen von mindestens 50 Jahren mit familiärem Risiko (Teilziel 2a).....	9
4.2.1 Population	9
4.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention	9
4.2.3 Patientenrelevante Endpunkte	10
4.2.4 Studientypen	10
4.2.5 Studiengröße	10
4.2.6 Publikationssprache	11
4.2.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	11
4.3 Kriterien für den Einschluss von Studien zum (natürlichen) Verlauf des KRK bei Personen mit familiärem Risiko (Teilziel 2b).....	11
4.3.1 Population	11
4.3.2 Prüf- und Vergleichsintervention	12
4.3.3 Zielgrößen.....	12
4.3.4 Studientypen	12

4.3.5	Studiendauer	13
4.3.6	Publikationssprache	13
4.3.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	13
4.4	Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte und zu Nebenwirkungen von Screeningtests bei Personen mit familiärem Risiko (Teilziel 2c)	13
4.4.1	Population	13
4.4.2	Index- und Referenztest	14
4.4.3	Zielgrößen	14
4.4.4	Studientypen	14
4.4.5	Studiendauer	15
4.4.6	Publikationssprache	15
4.4.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	15
4.5	Kriterien für den Einschluss von Studien zur Darmkrebsbehandlung bei Personen mit familiärem Risiko (Teilziel 2d)	16
4.5.1	Population	16
4.5.2	Prüf- und Vergleichsintervention	16
4.5.3	Patientenrelevante Endpunkte	16
4.5.4	Studientypen	16
4.5.5	Studiendauer	17
4.5.6	Publikationszeitpunkt	17
4.5.7	Publikationssprache	17
4.5.8	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	17
4.5.9	Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf	18
4.6	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	18
4.7	Informationsbeschaffung	19
4.7.1	Projektvorbereitende Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten	19
4.7.2	Informationsbeschaffung von Studien	19
4.7.3	Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene	23
4.7.4	Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung...	23
4.8	Informationsbewertung und -synthese	24
4.8.1	Systematische Übersichten für die Bewertung der Übertragbarkeit	24
4.8.2	Darstellung der Einzelstudien	25
4.8.3	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	26
4.8.3.1	Studien in Teilziel 1	26

4.8.3.2 Studien in Teilziel 2	27
4.8.4 Metaanalysen	27
4.8.5 Sensitivitätsanalysen	29
4.8.6 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	29
4.8.7 Aussagen zur Beleglage im Rahmen von Teilziel 1.....	30
4.8.8 Aussagen zur Übertragbarkeit von Erkenntnissen zur Darmkrebsfrüherkennung im Rahmen von Teilziel 2.....	31
5 Literatur	32
Anhang A Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....	35

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko	9
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette bei Personen von mindestens 50 Jahren mit familiärem Risiko	11
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien zum (natürlichen) Verlauf bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko.....	13
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko	15
Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien zur Darmkrebsbehandlung bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko	18
Tabelle 6: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	30

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Überblick über den Ablauf der Informationsbeschaffung.....	21

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AMSTAR 2	A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2
BMI	Body-Mass-Index
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis
FOBT	Test auf okkultes Blut im Stuhl / fäkaler Okkultbluttest
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gFOBT	guajakbasierter Test auf okkultes Blut im Stuhl
HNPCC	hereditäres nicht polypöses kolorektales Karzinom
HTA	Health Technology Assessment
iFOBT	immunologischer Test auf okkultes Blut im Stuhl
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KRK	kolorektales Karzinom
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SSL	sessil serratierte Läsion
SÜ	systematische Übersicht
TNM	Tumorstadieneinteilung nach Tumorausdehnung (T = Tumor), Lymphknotenbefall (N = Nodi lymphatici) und Metastasierung (M = Metastase)

1 Hintergrund

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Im vorliegenden Bericht wird – neben einem Update bestimmter Teilziele der Nutzenbewertung einer Darmkrebsfrüherkennung bei Personen mit familiär erhöhtem Darmkrebsrisiko im Projekt S17-01 – untersucht, inwieweit eine Übertragbarkeit von Erkenntnissen zur Darmkrebsfrüherkennung von Personen ohne auf Personen mit familiärem Risiko gegeben ist.

2 Fragestellung

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

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

3 Projektverlauf

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 23.11.2023 das IQWiG mit der Bewertung einer Früherkennung von Darmkrebs bei Personen mit familiärem Risiko beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Um im Rahmen der Projektbearbeitung einen Eindruck zu gewinnen, wie Patientinnen und Patienten (oder ihre Angehörigen) die Erkrankung erleben, welche Therapieerfahrungen sie gemacht haben und was sie sich von einer Behandlung wünschen, werden Betroffene eingebunden.

Auf Basis des Berichtsplans wird die vorläufige Bewertung vorgenommen. Diese wird in einem Vorbericht veröffentlicht, der zur Anhörung gestellt wird. Im Anschluss an die Anhörung zum Vorbericht erstellt das IQWiG einen Abschlussbericht. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und grundsätzlich 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An selber Stelle wird auch die Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht veröffentlicht.

Der Zeitplan für alle Arbeitsschritte der Berichterstellung für dieses Projekt ist auf der Website des IQWiG dargelegt.

4 Methoden

Diese Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 7.0 [13] erstellt.

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

Teilziel 1

Teilziel 1 ist auf die Bewertung des Nutzens und Schadens einer Darmkrebsfrüherkennung im Vergleich zu keiner spezifischen Darmkrebsfrüherkennung bei Personen unter 50 Jahren mit familiär erhöhtem Darmkrebsrisiko gerichtet (Abschnitt 4.1). Als Personen mit familiär erhöhtem Darmkrebsrisiko werden Personen verstanden, die mindestens einen an Darmkrebs erkrankten Verwandten (1. oder 2. Grades) haben.

Teilziel 2

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

- Teilziel 2a: Effekte einer Darmkrebsfrüherkennung in vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette (Abschnitt 4.2)
- Teilziel 2b: Erkenntnisse zum (natürlichen) Verlauf des KRK (Abschnitt 4.3)
- Teilziel 2c: Daten zur diagnostischen Güte und zu direkten (Neben-)Wirkungen der etablierten Screeningtests (Abschnitt 4.4)
- Teilziel 2d: Daten zu patientenrelevanten Behandlungsergebnissen und Nebenwirkungen der Therapie des KRK (Abschnitt 4.5)

Für Teilziel 2a wird nach Studien gesucht, die eine Aussage zu möglichen Effektunterschieden zwischen Personen von mindestens 50 Jahren mit und ohne familiär erhöhtes Darmkrebsrisiko erlauben. Für die Teilziele 2b bis 2d wird nach Studien gesucht, die einen Vergleich von

Personen aus der Normalbevölkerung von mindestens 50 Jahren mit Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko (bei nicht ausreichender Datenlage alternativ mit Personen von mindestens 50 Jahren mit familiärem Risiko) hinsichtlich des jeweiligen Übertragbarkeitsaspekts erlauben. Ein Vergleich von Personen unter 50 Jahren („early-onset cancer“) mit Personen über 50 Jahren ist nicht zielführend, weil ein KRK vor dem 50. Lebensjahr nur zum Teil mit einem familiär erhöhten KRK-Risiko assoziiert ist [14].

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

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

4.1.1 Population

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

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

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

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

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

4.1.4 Studientypen

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

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

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

- quasirandomisierte kontrollierte Studien,
- prospektive vergleichende Kohortenstudien.

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

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

4.1.5 Studiengröße

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

4.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

4.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

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

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko

Einschlusskriterien	
IF1	Personen unter 50 Jahren mit familiär erhöhtem Darmkrebsrisiko (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
IF2	Prüfintervention: Darmkrebsfrüherkennung mittels FOBT, Koloskopie oder Sigmoidoskopie (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
IF3	Vergleichsintervention: keine spezifische Darmkrebsfrüherkennung (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
IF4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
IF5	RCTs sowie quasirandomisierte kontrollierte Studien und prospektive vergleichende Kohortenstudien mit adäquater Confounderkontrolle
IF6	Studiengröße für quasirandomisierte kontrollierte Studien und prospektive vergleichende Kohortenstudien: mindestens 1000 Personen eingeschlossen; RCT ohne Einschränkung hinsichtlich der Studiengröße
IF7	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
IF8	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [15] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [16] oder TREND-Statement [17] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; FOBT: fäkaler Okkultbluttest; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

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

4.2.1 Population

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

4.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention

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

ersatzweise berücksichtigt werden. Als Vergleichsintervention gilt keine spezifische Darmkrebsfrüherkennung.

4.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

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

4.2.4 Studientypen

Für dieses Teilziel gilt bezüglich des Studientyps das in Abschnitt 4.1.4 Beschriebene. Es werden folglich in erster Linie RCTs eingeschlossen. Falls keine RCTs in ausreichender Zahl und/oder Qualität vorliegen, werden quasirandomisierte kontrollierte Studien und prospektive vergleichende Kohortenstudien mit adäquater Confounderkontrolle (siehe Abschnitt 4.1.4) eingeschlossen.

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

4.2.5 Studiengröße

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

4.2.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

4.2.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

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

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette bei Personen von mindestens 50 Jahren mit familiärem Risiko

Einschlusskriterien	
IN1	Personen von mindestens 50 Jahren mit familiär erhöhtem Darmkrebsrisiko (siehe auch Abschnitt 4.2.1)
IN2	Prüfintervention: Darmkrebsfrüherkennung mittels FOBT, Koloskopie oder Sigmoidoskopie (siehe auch Abschnitt 4.2.2)
IN3	Vergleichsintervention: keine spezifische Darmkrebsfrüherkennung (siehe auch Abschnitt 4.2.2)
IN4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.2.3 formuliert
IN5	RCTs sowie quasirandomisierte kontrollierte Studien und prospektive vergleichende Kohortenstudien mit adäquater Confounderkontrolle mit einer Auswertung zu Effektunterschieden zwischen Personen mit familiär erhöhtem Darmkrebsrisiko und Personen aus der Normalbevölkerung von mindestens 50 Jahren
IN6	Studiengröße für quasirandomisierte kontrollierte Studien und prospektive vergleichende Kohortenstudien: mindestens 1000 Personen eingeschlossen; RCT ohne Einschränkung hinsichtlich der Studiengröße
IN7	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
IN8	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [15] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [16] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; FOBT: fäkaler Okkultbluttest; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

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

4.3.1 Population

In die Bewertung aufgenommen werden Studien zum Vergleich von Personen aus der Normalbevölkerung von mindestens 50 Jahren mit Personen mit familiär erhöhtem Darmkrebsrisiko unter 50 Jahren. Falls für diesen Vergleich die Datenlage nicht ausreichend ist, werden alternativ Studien betrachtet, die Personen aus der Normalbevölkerung von mindestens 50 Jahren mit Personen mit familiär erhöhtem Darmkrebsrisiko von mindestens 50 Jahren vergleichen.

4.3.2 Prüf- und Vergleichsintervention

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

4.3.3 Zielgrößen

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

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

4.3.4 Studientypen

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

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

Zur Untersuchung des (natürlichen) Verlaufs des KRK eignen sich verschiedene Studiendesigns [18]. Hinsichtlich des Studientyps der in den systematischen Übersichten eingeschlossenen Primärstudien zum (natürlichen) Verlauf bestehen keine Einschränkungen.

4.3.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

4.3.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

4.3.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

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

Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien zum (natürlichen) Verlauf bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko

Einschlusskriterien	
N1	Personen aus der Normalbevölkerung von mindestens 50 Jahren und Personen unter 50 Jahren mit familiär erhöhtem Darmkrebsrisiko (siehe auch Abschnitt 4.3.1)
N2	Prüf- und Vergleichsintervention: keine Behandlung in Studien zum natürlichen Verlauf des KRK; jegliche Behandlung in Studien zum Verlauf des KRK unter Behandlung ^a (siehe auch Abschnitt 4.3.2)
N3	Zielgrößen: Merkmale, die den (natürlichen) Verlauf der Darmkrebsentstehung beschreiben (siehe Abschnitt 4.3.3)
N4	systematische Übersichten mit direkt vergleichenden Studien zum (natürlichen) Verlauf oder mit einem Vergleich von Personen unter 50 Jahren mit familiär erhöhtem Darmkrebsrisiko mit Personen von mindestens 50 Jahren aus der Normalbevölkerung
N5	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
N6	Vollpublikation verfügbar ^b
a. Für die Studien zum Verlauf des KRK unter Behandlung gilt, dass die Behandlung in den verglichenen Gruppen in gleichartiger Weise erfolgt sein muss. b. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [15] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [16], TREND- [17] oder STROBE-Statements [19] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.	

4.4 Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte und zu Nebenwirkungen von Screeningtests bei Personen mit familiärem Risiko (Teilziel 2c)

4.4.1 Population

In die Bewertung aufgenommen werden Studien mit asymptomatischen Personen, bei denen bisher kein KRK diagnostiziert wurde. Es müssen dabei Personen aus der Normalbevölkerung von mindestens 50 Jahren mit Personen mit familiär erhöhtem Darmkrebsrisiko unter

50 Jahren verglichen werden. Falls für diesen Vergleich die Datenlage nicht ausreichend ist, werden alternativ Studien betrachtet, die Personen aus der Normalbevölkerung von mindestens 50 Jahren mit Personen mit familiär erhöhtem Darmkrebsrisiko von mindestens 50 Jahren vergleichen.

4.4.2 Index- und Referenztest

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

4.4.3 Zielgrößen

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

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

4.4.4 Studientypen

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

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

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

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

4.4.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

4.4.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

4.4.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

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

Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko

Einschlusskriterien	
D1	Asymptomatische Personen aus der Normalbevölkerung von mindestens 50 Jahren und Personen unter 50 Jahren mit familiär erhöhtem Darmkrebsrisiko, bei denen bisher kein KRK diagnostiziert wurde (siehe auch Abschnitt 4.4.1)
D2	Indextest: Test zur Früherkennung von Darmkrebs (FOBT, Koloskopie oder Sigmoidoskopie) (siehe auch Abschnitt 4.4.2)
D3	Referenztest: klinische Nachbeobachtung mit histologischer Kontrolle entnommener Proben (siehe auch Abschnitt 4.4.2)
D4	personenbezogene Vierfeldertafel-Daten zur diagnostischen Güte bezüglich der Erkennung des KRK und von Vorstufen des KRK sowie Nebenwirkungen der Tests (siehe auch Abschnitt 4.4.3)
D5	systematische Übersichten mit direkt vergleichenden Studien zur diagnostischen Genauigkeit oder mit einem Vergleich von Personen unter 50 Jahren mit familiär erhöhtem Darmkrebsrisiko mit Personen von mindestens 50 Jahren aus der Normalbevölkerung sowie ggf. Primärstudien, aus denen sich Gütemaße zur diagnostischen Genauigkeit bei beiden Personengruppen ableiten lassen
D6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
D7	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [15] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des STARD-Statements [20] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>FOBT: fäkaler Okkultbluttest; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; STARD: Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies</p>	

4.5 Kriterien für den Einschluss von Studien zur Darmkrebsbehandlung bei Personen mit familiärem Risiko (Teilziel 2d)

4.5.1 Population

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

4.5.2 Prüf- und Vergleichsintervention

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

Vergleichsintervention ist keine Behandlung sowie jegliche andere Therapie des KRK.

4.5.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

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

4.5.4 Studientypen

In die Bewertung aufgenommen werden systematische Übersichten, die RCTs zur KRK-Behandlung (wie in den Abschnitten 4.5.1, 4.5.2 und 4.5.3 spezifiziert) bei Personen unter 50 Jahren mit familiär erhöhtem Darmkrebsrisiko und Personen von mindestens 50 Jahren aus der Normalbevölkerung eingeschlossen haben. Es werden dabei sowohl solche systematischen Übersichten berücksichtigt, die direkt vergleichende Primärstudien eingeschlossen haben (Vergleich von Personen unter 50 Jahren mit familiär erhöhtem Darmkrebsrisiko mit Personen von mindestens 50 Jahren aus der Normalbevölkerung), als auch solche systematischen Übersichten, die Studien miteinander verglichen haben, die jeweils nur eine der beiden Personengruppen eingeschlossen haben.

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

Für alle in Abschnitt 4.5.2 genannten Interventionen und alle in 4.5.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

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

4.5.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

4.5.6 Publikationszeitpunkt

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

4.5.7 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

4.5.8 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

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

Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien zur Darmkrebsbehandlung bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko

Einschlusskriterien	
B1	Personen aus der Normalbevölkerung von mindestens 50 Jahren und Personen unter 50 Jahren mit familiär erhöhtem Darmkrebsrisiko, bei denen jeweils ein KRK diagnostiziert wurde (siehe auch Abschnitt 4.5.1)
B2	Prüfintervention: aktuelle leitliniengerechte kurative Therapie des KRK (endoskopische oder operative Tumoresektion, Radiotherapie, adjuvante und neoadjuvante Chemotherapie, Radiochemotherapie; siehe auch Abschnitt 4.5.2)
B3	Vergleichsintervention: keine Behandlung sowie jegliche andere Therapie des KRK (siehe auch Abschnitt 4.5.2)
B4	patientenrelevante Endpunkte bei Personen unter 50 Jahren mit familiär erhöhtem Darmkrebsrisiko und bei Personen von mindestens 50 Jahren aus der Normalbevölkerung (siehe Abschnitt 4.5.3)
B5	systematische Übersichten mit direkt vergleichenden RCTs oder mit einem Vergleich von Personen unter 50 Jahren mit familiär erhöhtem Darmkrebsrisiko mit Personen von mindestens 50 Jahren aus der Normalbevölkerung sowie ggf. RCTs zur KRK-Behandlung mit Personen unter 50 Jahren mit familiär erhöhtem Darmkrebsrisiko und Personen von mindestens 50 Jahren aus der Normalbevölkerung
B6	Publikation ab dem Jahr 2010
B7	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
B8	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [15] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [16,17] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

4.5.9 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf

Sofern sich im Projektverlauf Änderungen im Zulassungsstatus der medikamentösen Therapie des KRK ergeben, werden die Kriterien für den Studieneinschluss gegebenenfalls an die neuen Zulassungsbedingungen angepasst. Die jeweils vorgenommenen Änderungen werden im Vorbericht beziehungsweise im Abschlussbericht explizit vermerkt.

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

Für die Einschlusskriterien zur Population, zur Prüfintervention (bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und zur Vergleichsintervention (bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die oben genannten Einschlusskriterien bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

4.7 Informationsbeschaffung

4.7.1 Projektvorbereitende Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Parallel zur Erstellung des Berichtsplans erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten in MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), der International Health Technology Assessment (HTA) Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Die Suche fand am 05.12.2023 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Selektion erfolgte durch 1 Person und wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Die Referenzlisten der identifizierten systematischen Übersichten werden hinsichtlich relevanter Primärstudien gesichtet (siehe Abschnitt 4.7.2).

4.7.2 Informationsbeschaffung von Studien

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

- Schritt A: Recherche nach vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko und bei Personen aus der Normalbevölkerung (Teilziel 1 und 2; Abschnitte 4.1 und 4.2): Bezüglich dieser Recherche wird auf das Ergebnis der Informationsbeschaffung aus der vorangegangenen Nutzenbewertung S17-01 aufgebaut, sodass eine Suche nach vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette nur für den Zeitraum erfolgt, der nicht durch die Informationsbeschaffung in S17-01 abgedeckt wurde.
- Schritt B: Sind die auf Basis der Recherche A gewonnenen Erkenntnisse nicht aussagekräftig (d. h. ist keine Aussage zum Nutzen und Schaden einer Darmkrebsfrüherkennung bei Personen unter 50 Jahren mit familiär erhöhtem Darmkrebsrisiko möglich) oder konnte in diesem Schritt keine Evidenz identifiziert werden, so erfolgt eine Recherche nach systematischen Übersichten (1) zum (natürlichen) Verlauf (Abschnitt 4.3), (2) zur diagnostischen Güte und zu

Nebenwirkungen von Screeningtests (Abschnitt 4.4) und (3) zur Darmkrebsbehandlung (Abschnitt 4.5) bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko (Teilziel 2). Sofern auf Basis dieser Informationsbeschaffung eine Bewertung der Übertragbarkeit möglich sein sollte, können weitere Schritte der Informationsbeschaffung entfallen. Dies gilt auch für den Fall, dass in einem der untersuchten Übertragbarkeitsaspekte die Erkenntnisse hinreichend gegen eine Übertragbarkeit sprechen. Zusätzlich werden die in S11-01 und in S17-01 im Volltext über das Einschlusskriterium E1 (Population) ausgeschlossenen Referenzen gesichtet.

- Schritt C: Sind die auf Basis der in Schritt B gewonnenen Erkenntnisse nicht ausreichend für die Bewertung der Übertragbarkeit oder konnte in diesem Schritt keine Evidenz identifiziert werden, so erfolgt eine Recherche nach Primärstudien (Teilziel 2; Abschnitte 4.4 und 4.5). Eine Suche nach Primärstudien wird dabei nur für jene Übertragbarkeitsaspekte durchgeführt, für die im vorausgegangenen Schritt B keine (hinreichend aussagekräftige) Evidenz (hinsichtlich der Studien zur Darmkrebsbehandlung keine hinreichend aussagekräftige Evidenz zu den relevanten Therapiekomponenten) identifiziert wurde. Eine Suche nach Primärstudien beim Übertragbarkeitsaspekt (natürlicher) Verlauf des KRK erfolgt nicht. Werden im Rahmen von Schritt B für die in Schritt C betrachteten Aspekte relevante systematische Übersichten identifiziert (und ist jedoch keine abschließende Bewertung des jeweiligen Übertragbarkeitsaspekts auf Basis dieser systematischen Übersichten möglich), so erfolgt eine Sichtung der jeweiligen Referenzlisten auf relevante Primärstudien.

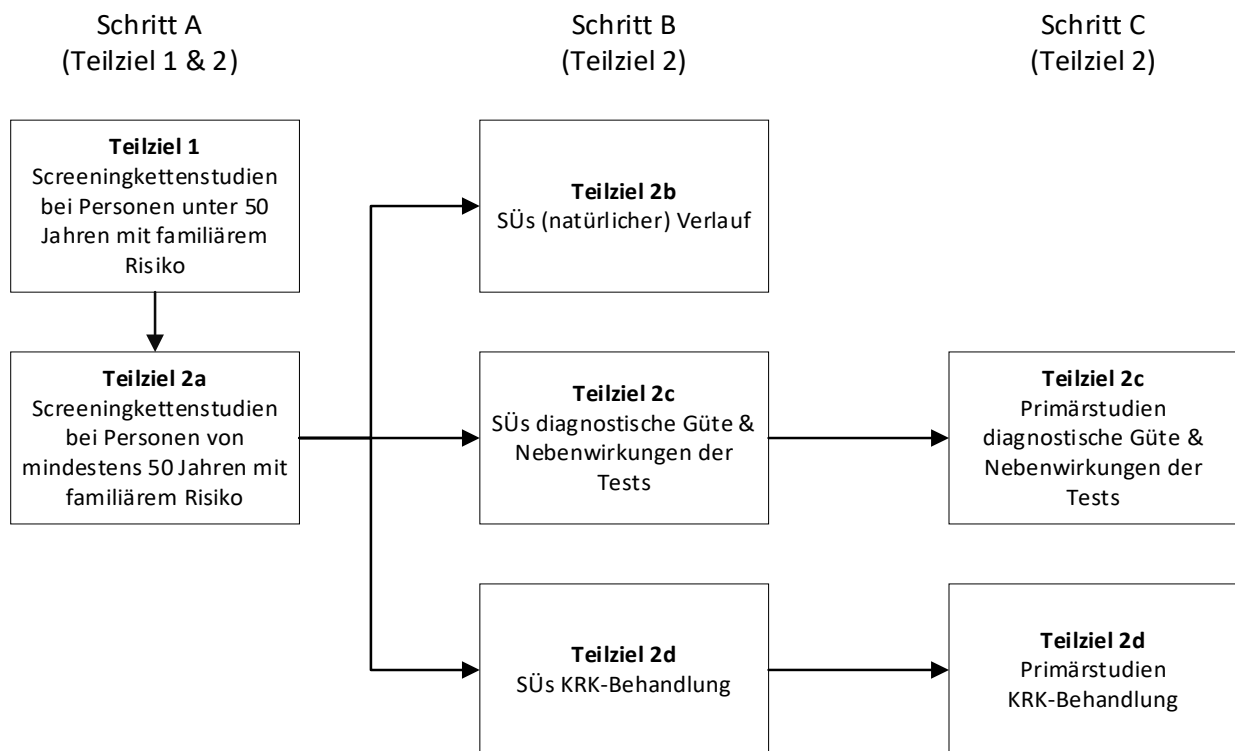


Abbildung 1: Überblick über den Ablauf der Informationsbeschaffung

Schritt A: Umfassende Informationsbeschaffung

Übersicht über die Informationsquellen

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

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

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

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

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

Schritt B: Fokussierte Informationsbeschaffung

Übersicht über die Informationsquellen

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

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

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

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

Schritt C: Fokussierte Informationsbeschaffung

Übersicht über die Informationsquellen

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Studienregister (ausschließlich für KRK-Behandlung, es erfolgt eine Einschränkung auf Studienergebnisse)
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov

- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

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

4.7.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene

Projektvorbereitende Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

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

Informationsbeschaffung von Studien

Die Suchen in Schritt A basieren auf der Nutzenbewertung S17-01 [12] und werden datenbankspezifisch auf die Zeit ab Dezember 2017 eingeschränkt. Hinsichtlich der Studien zur Darmkrebsbehandlung bei Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko in Recherche B und C gilt die Einschränkung, dass nur Studien berücksichtigt werden, die ab dem Jahr 2010 veröffentlicht wurden (siehe Abschnitt 4.5.6).

Mit den Suchstrategien werden folgende Publikationstypen ausgeschlossen: Kommentare (MEDLINE) und Editorials (MEDLINE, Embase), da diese i. d. R. keine Studien enthalten [21], sowie Conference Abstract und Conference Review (Embase). Außerdem enthalten die Suchstrategien Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen sowie auf Humanstudien (MEDLINE, Embase). In der Embase-Suche werden MEDLINE-Datensätze und in der Suche im Cochrane Central Register of Controlled Trials Einträge aus Studienregistern ausgeschlossen.

4.7.4 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung

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

Duplikate werden mithilfe des Literaturverwaltungsprogramms EndNote entfernt. Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1 bis Tabelle 5) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide

Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

Die Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen werden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- Studienregister

Die Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen werden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

4.8 Informationsbewertung und -synthese

4.8.1 Systematische Übersichten für die Bewertung der Übertragbarkeit

Einschluss systematischer Übersichten

Systematische Übersichten zum (natürlichen) Verlauf (Abschnitt 4.3), zur diagnostischen Güte und zu Nebenwirkungen von Screeningtests (Abschnitt 4.4) und zur Darmkrebsbehandlung (Abschnitt 4.5) werden für die Bewertung herangezogen, sofern sie für die Fragestellung des jeweiligen Übertragbarkeitsaspekts relevant und sofern sie von ausreichend hoher Qualität sind.

Die Qualität systematischer Übersichten wird anhand eines geeigneten Instruments zur Qualitätsbewertung von systematischen Übersichten bewertet (z. B. anhand des A-Measurement-Tool-to-Assess-Systematic-Reviews-2[AMSTAR 2]-Instrumentes [22]). Sollten sich dabei Diskrepanzen ergeben, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst. Die Ergebnisse der Qualitätsbewertung werden im Bericht dargestellt. Für den Einschluss einer systematischen Übersicht in die Bewertung darf sie allenfalls geringe methodische Mängel aufweisen.

Übernahme von Bewertungen aus eingeschlossenen systematischen Übersichten

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

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

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

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

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

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

Die Datenextraktion erfolgt in standardisierte Tabellen.

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

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

4.8.2 Darstellung der Einzelstudien

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

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

und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in den Abschnitten 4.8.4 bis 4.8.6 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Bewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist.

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

4.8.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

4.8.3.1 Studien in Teilziel 1

Ergebnisse aus randomisiert kontrollierten Interventionsstudien

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette (Abschnitte 4.1 und 4.2) wird endpunktspezifisch für jede in die Bewertung eingeschlossene Studie bewertet. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Kriterien systematisch extrahiert und bewertet:

A: Kriterien für die endpunktübergreifende Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Verblindung der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Personen (bei randomisierten Studien)
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

B: Kriterien für die endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

Für die Ergebnisse randomisierter Studien wird das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als niedrig oder hoch eingestuft. Wird bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, gilt dieses damit für alle Ergebnisse aller Endpunkte als hoch, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer Aspekte. Andernfalls finden anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung.

Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.8.3.2 Studien in Teilziel 2

Da bei der Bewertung der Übertragbarkeit keine Einstufung der Aussagesicherheit vorgenommen wird (siehe Abschnitt 4.8.8), wird für die Ergebnisse aus Studien zu Teilziel 2 keine spezifische Bewertung und Dokumentation des Verzerrungspotenzials durchgeführt. Studienlimitationen und einzelne für den jeweiligen Studientyp relevante Aspekte des Verzerrungspotenzials werden jedoch bei der Interpretation der Ergebnisse bezüglich der Übertragbarkeit berücksichtigt.

4.8.4 Metaanalysen

Wo auf Basis der extrahierten Daten aus systematischen Übersichten oder Primärstudien möglich und sinnvoll, erfolgt eine metaanalytische Zusammenfassung der Studienergebnisse. Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots dargestellt. Die Heterogenität zwischen den Studien wird mithilfe des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [23] untersucht. Es wird außerdem untersucht, welche Faktoren eine vorhandene Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.8.5) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.8.6). Falls vorhandene Heterogenität durch solche Faktoren zumindest zum Teil erklärt werden kann, so wird der Studienpool nach diesen Faktoren aufgespaltet und die weiteren Berechnungen erfolgen in den getrennten Studienpools.

Wenn das Vorhandensein von Heterogenität nicht ausreichend sicher ausgeschlossen werden kann, wird für die Gesamteffektschätzung ein Modell mit zufälligen Effekten verwendet. Dabei erfolgt die Metaanalyse mithilfe des Knapp-Hartung-Verfahrens. Ist das Konfidenzintervall nach Knapp-Hartung schmäler als das Konfidenzintervall nach DerSimonian-Laird, wird die Knapp-Hartung-Schätzung mit Ad-hoc-Varianzkorrektur weiter betrachtet. Ansonsten wird die Schätzung ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur betrachtet. Die Schätzung des Heterogenitätsparameters erfolgt nach Paule-Mandel [24]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt mit Konfidenzintervall im Forest Plot dargestellt, wenn die Schätzung informativ ist, also z. B. das Konfidenzintervall des gepoolten Effekts vollständig in der Vereinigung der

Konfidenzintervalle der Einzelstudien enthalten ist. Zusätzlich wird ggf. zur Darstellung der Heterogenität das Prädiktionsintervall angegeben.

In Situationen, in denen die Schätzung von Knapp-Hartung nicht informativ ist, oder bei statistisch nachgewiesener Heterogenität ist eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll. In diesen Fällen erfolgt eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse. Bei 4 oder mehr Studien wird hierzu das Prädiktionsintervall im Forest Plot mit dargestellt.

Da die Heterogenität im Fall sehr weniger (2 bis 4) Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, wird im Fall von 2 Studien aus pragmatischen Gründen ein Modell mit festem Effekt verwendet, sofern keine deutlichen Gründe dagegensprechen. Im Fall von mehr als 2 Studien muss die Anwendung eines Modells mit festem Effekt explizit begründet werden. Ist die Knapp-Hartung-Schätzung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) informativ, so wird das Knapp-Hartung-Konfidenzintervall zur Ableitung einer Nutzensaussage herangezogen, wenn das Ergebnis statistisch signifikant ist. Liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor, so wird zusätzlich geprüft, ob das DerSimonian-Laird-Verfahren ein statistisch signifikantes Ergebnis liefert. Ist dies der Fall, werden die Studienergebnisse qualitativ zusammengefasst. Ist das Ergebnis nach DerSimonian-Laird nicht statistisch signifikant, wird die Knapp-Hartung-Schätzung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) verwendet. Ist die Schätzung nach Knapp und Hartung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) nicht informativ, werden die Studienergebnisse qualitativ zusammengefasst.

Die Punktschätzungen und dazugehörigen univariaten 95 %-KIs [25] aus den Studien zur diagnostischen Güte werden in 2 Forest Plots für die Sensitivität und die Spezifität gemeinsam mit den Einträgen der Vierfeldertafeln der Einzelstudien dargestellt. Außerdem werden, sofern die dafür nötigen Anforderungen erfüllt sind, für die Maße der diagnostischen Güte uni- oder bivariate Metaanalysen durchgeführt [26]. Die Schätzung der Sensitivität und der Spezifität erfolgt über ein generalisiertes lineares gemischtes Modell [27,28].

Die bivariaten Metaanalysen werden in Anlehnung an den Programm-Code der „Cochrane Diagnostic Test Accuracy Working Group“ [29] mithilfe der Statistik-Software R erstellt [30]. Im Fall von weniger als 5 Studien erfolgt die Berechnung der KIs von Sensitivität und Spezifität mithilfe der Normalverteilungsannahme entsprechend dem Cochrane-Programm. Bei 5 Studien oder mehr wird statt der Normalverteilung die t-Verteilung zur Berechnung der KIs verwendet. Der Algorithmus zum Schätzen der Parameter im bivariaten Modell kann zu unpräzisen Schätzungen führen, das heißt zu Schätzungen mit großen Standardfehlern. Auch kann der Algorithmus ggf. keine Schätzungen liefern, wenn das Maximum-Likelihood-Verfahren nicht konvergiert. In beiden Fällen fehlen brauchbare Schätzungen. Die Gründe hierfür können beispielsweise sein, dass zu wenige Studien vorliegen oder dass einzelne Studien extreme Werte aufweisen. Sind die resultierenden Schätzungen unpräzise, werden die Ergebnisse der bivariaten Metaanalysen in der Regel nicht dargestellt. In diesem Fall wird

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

4.8.5 Sensitivitätsanalysen

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die beispielsweise durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt 4.8.7).

4.8.6 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht und
- Alter.

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

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen und Patienten eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt 4.8.7).

4.8.7 Aussagen zur Beleglage im Rahmen von Teilziel 1

Innerhalb von Teilziel 1 wird für jeden Endpunkt eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens oder (höheren) Schadens getroffen. Dabei sind 4 Abstufungen der Aussagesicherheit möglich: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 6 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit.

Tabelle 6: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			gemeinsame Effektschätzung sinnvoll	gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll		
			Metaanalyse statistisch signifikant	konkludente Effekte ^a		
			deutlich	mäßig	nein	
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a. Unter konkludenten Effekten wird eine Datensituation verstanden, in der es möglich ist, einen Effekt im Sinne der Fragestellung abzuleiten, obwohl eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll möglich ist (siehe Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden [13]).						

Abschließend erfolgt eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens. In diese übergreifende Bewertung werden auch die Datenvollständigkeit und die sich daraus möglicherweise ergebende Verzerrung aufgrund von Publication Bias oder Outcome Reporting Bias einbezogen.

4.8.8 Aussagen zur Übertragbarkeit von Erkenntnissen zur Darmkrebsfrüherkennung im Rahmen von Teilziel 2

Innerhalb von Teilziel 2 wird zunächst für jeden der in den Abschnitten 4.2 bis 4.5 beschriebenen Übertragbarkeitsaspekte eingeschätzt, inwiefern Personen unter 50 Jahren mit familiärem Risiko mit Personen aus der Normalbevölkerung von mindestens 50 Jahren hinsichtlich des betrachteten Aspekts vergleichbar sind. Dieser Schritt mündet pro Übertragbarkeitsaspekt in die Bewertung, ob die identifizierte Evidenz (tendenziell) für oder gegen eine Übertragbarkeit hinsichtlich des jeweiligen Aspekts spricht (oder dies aufgrund fehlender oder uneindeutiger Ergebnisse offenbleiben muss).

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

5 Literatur

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

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bewertung des Nutzens einer Früherkennungsuntersuchung für Personen unter 55 Jahren mit familiärem Darmkrebsrisiko; Abschlussbericht [online]. 2013 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/s11-01_abschlussbericht_fruherkennungsuntersuchung-bei-familiaerem-darm.pdf.
11. Roos VH, Mangas-Sanjuan C, Rodriguez-Girondo M et al. Effects of Family History on Relative and Absolute Risks for Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2019; 17(13): 2657-2667 e2659. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.09.007>.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Darmkrebsfrüherkennung bei Personen unter 55 Jahren mit familiärem Risiko; Aktualisierung; Rapid Report [online]. 2018 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/s17-01_fruherkennung-bei-familiaerem-darmkrebsrisiko-aktualisierung_rapid-report_v1-0.pdf.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
14. Mauri G, Sartore-Bianchi A, Russo AG et al. Early-onset colorectal cancer in young individuals. Mol Oncol 2019; 13(2): 109-131. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12417>.
15. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
16. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869. <https://doi.org/10.1136/bmj.c869>.
17. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N et al. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Public Health 2004; 94(3): 361-366. <https://doi.org/10.2105/ajph.94.3.361>.
18. Brookmeyer R. Statistical problems in epidemiologic studies of the natural history of disease. Environ Health Perspect 1990; 87: 43-49. <https://doi.org/10.1289/ehp.908743>.
19. Von Elm E, Altman DG, Egger M et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010>.

20. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: The STARD Initiative. *Ann Intern Med* 2003; 138(1): 40-44. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00010>.
21. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N et al. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. *Res Synth Methods* 2020; 11(5): 617-626. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1425>.
22. Shea BJ, Reeves BC, Wells G et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017; 358: j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>.
23. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
24. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (Suppl 1): 25-27.
25. Leemis LM, Trivedi KS. A comparison of approximate interval estimators for the Bernoulli parameter. *Am Statistn* 1996; 50(1): 63-68. <https://doi.org/10.2307/2685046>.
26. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW et al. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* 2005; 58(10): 982-990. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2005.02.022>.
27. Chu HT, Cole SR. Bivariate meta-analysis of sensitivity and specificity with sparse data; a generalized linear mixed model approach. *J Clin Epidemiol* 2006; 59(12): 1331-1332. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.06.011>.
28. Menke J. Bivariate Random-effects Meta-analysis of Sensitivity and Specificity with SAS PROC GLIMMIX. *Methods Inf Med* 2010; 49(1): 54-64. <https://doi.org/10.3414/Me09-01-0001>.
29. Partlett C, Takwoingi Y. *Meta-analysis of test accuracy studies in R; A summary of user-written programs and step-by-step guide to using glmer; Version 2.0* [online] [online]. 2021 [Zugriff: 15.09.2023]. URL: https://methods.cochrane.org/sdt/sites/methods.cochrane.org.sdt/files/public/uploads/r_data_meta-analysis_v2.0.zip.
30. R Core Team. *R; A Language and Environment for Statistical Computing* [online]. 2022 [Zugriff: 15.09.2023]. URL: <https://www.R-project.org/>.
31. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.

Anhang A Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

Suche nach systematischen Übersichten zur Projektvorbereitung

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

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

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [31] – High specificity strategy

#	Searches
1	exp Colorectal Neoplasms/
2	((colorectal* or rectal* or colon* or sigma* or sigmo* or rectum*) adj5 (cancer? or metastas* or carcinom* or neoplas* or malignan* or tumor? or tumour? or adenomatous* or adenocarcinoma* or adenoma* or polyp*)).ab,ti.
3	or/1-2
4	(famil* adj3 histor*).ab,ti.
5	((famil* or sibling* or parent*) adj5 (risk* or aggregation or cancer)).ab,ti.
6	(degree adj3 relative*).ab,ti.
7	or/4-6
8	Surveys and Questionnaires/
9	(questionnaire* or surveillance or survey).ab,ti.
10	exp Colonoscopy/
11	(colonoscop* or sigmoidoscop* or endoscop*).ab,ti.
12	Colonography, Computed Tomographic/
13	(colography or colonography).ab,ti.
14	DNA Mutational Analysis/
15	exp DNA/an
16	chromoscopy.ab,ti.
17	Occult Blood/
18	Guaiaac/
19	Reagent Kits, Diagnostic/
20	(stool or fece* or faece* or fecal* or faecal* or blood or occult or bleed* or fob* or guaiac*).ab,ti.
21	immunochemical*.ab,ti.
22	(haemoccult* or hemoccult*).ab,ti.
23	or/8-22
24	and/3,7,23
25	cochrane database of systematic reviews.jn.
26	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
27	meta analysis.pt.
28	or/25-27
29	28 not (exp animals/ not humans.sh.)
30	and/24,29
31	30 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
32	..l/ 31 yr=2018-Current

2. International HTA Database

Suchoberfläche: INAHTA

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