

Überprüfung der unteren Altersgrenze und Frequenz der Früherkennungskoloskopie im Darmkrebs-Screeningprogramm

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'BERICHTSPLAN' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the 12th, 13th, and 14th segments from the left.

BERICHTSPLAN

Projekt: S24-02

Version: 1.0

Stand: 07.04.2025

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Überprüfung der unteren Altersgrenze und Frequenz der Früherkennungskoloskopie im Darmkrebs-Screeningprogramm

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

19.12.2024

Interne Projektnummer

S24-02

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Schlagwörter

Reihenuntersuchung, Koloskopie, Kolorektale Tumoren, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords

Mass Screening, Colonoscopy, Colorectal Neoplasms, Benefit Assessment, Systematic Review

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Fragestellung.....	3
3 Projektverlauf.....	4
4 Methoden	5
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung.....	5
4.1.1 Population	5
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	5
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	6
4.1.4 Studientypen	6
4.1.5 Studiendauer	7
4.1.6 Publikationssprache	7
4.1.7 Setting.....	7
4.1.8 Studiengröße	7
4.1.9 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	7
4.1.10 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	8
4.2 Informationsbeschaffung.....	9
4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten	9
4.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien	9
4.2.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene	10
4.2.4 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung... ..	11
4.3 Informationsbewertung und -synthese	11
4.3.1 Darstellung der Einzelstudien.....	11
4.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....	12
4.3.3 Metaanalysen	13
4.3.4 Sensitivitätsanalysen	14
4.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	14
4.3.6 Aussagen zur Beleglage	15
4.4 Modellierung.....	16
4.4.1 Anlass und Zielsetzung der Modellierung	16

4.4.2	Informationsbeschaffung	16
4.4.3	Auswahl und Beschreibung des Modells.....	18
5	Literatur	21
Anhang A	Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	8
Tabelle 2: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	15
Tabelle 3: Kriterien für die Modellauswahl.....	17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACG	American College of Gastroenterology
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
BMI	Body-Mass-Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gFOBT	guajakbasierter fäkaler Okkultbluttest
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
oKFE-RL	Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SSL	sessil serratierte Läsion
SÜ	systematische Übersicht
UICC	Union for International Cancer Control
USPSTF	U.S. Preventive Services Task Force
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

Das kolorektale Karzinom (KRK) oder Darmkrebs (genauer: Dickdarmkrebs) umfasst bösartige Neubildungen des Kolons (ICD-10 C18), des rektosigmoidalen Übergangs (ICD-10 C19) und des Rektums (ICD-10 C20) [1]. In Deutschland ist das KRK bei Frauen die zweithäufigste und bei Männern die dritthäufigste Krebserkrankung unter allen Krebsneuerkrankungen. Sowohl für Frauen als auch für Männer wird das KRK als dritthäufigste Krebstodesursache geschätzt [2].

Das KRK entsteht in ca. drei Viertel 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. Ca. ein Viertel der KRKs entstehen auf dem Boden serratierter Polypen (zu denen u. a sessil serratierte Läsionen [SSLs] zählen) [4]. Früherkennungsuntersuchungen auf Darmkrebs haben 2 Ziele: Zum einen sollen Vorläuferläsionen entdeckt und entfernt werden, bevor sie bösartig werden. Zum anderen sollen Karzinome identifiziert werden, bevor sie symptomatisch werden und metastasieren. Im Ergebnis sollen die Morbidität, insbesondere die KRK-Neuerkrankungsrate, und die (KRK-spezifische) Mortalität gesenkt werden [6].

Gesetzlich Versicherte in Deutschland haben gemäß den Regelungen der organisierten Darmkrebsfrüherkennung in der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL) ab dem Alter von 50 Jahren Anspruch auf eine KRK-Früherkennung [6]. Nachdem der Leistungsanspruch bislang für Männer und Frauen in der Altersgruppe von 50 bis 54 Jahren unterschiedlich ausgestaltet war, wurde dieser zum 01.04.2025 vereinheitlicht [7,8]: Ab diesem Zeitpunkt haben Männer und Frauen ab einem Alter von 50 Jahren die Wahl zwischen einer Früherkennung mittels immunologischen Tests auf okkultes Blut im Stuhl (iFOBT) und einer Früherkennung mittels Koloskopie (Darmspiegelung). Die Früherkennung mittels iFOBT kann dabei im Abstand von 2 Jahren durchgeführt werden. 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. Im Falle eines Wechsels von Koloskopie zu iFOBT gilt ebenfalls ein Abstand von 10 Jahren. Wird die 1. Koloskopie ab einem Alter von 65 Jahren durchgeführt, so besteht kein Anspruch auf eine weitere Früherkennungskoloskopie.

Sowohl für den iFOBT als auch für die Koloskopie gibt es Alternativen, die im deutschen Screeningprogramm gemäß oKFE-RL allerdings nicht (mehr) zum Einsatz kommen:

Der iFOBT ersetzte im Jahr 2016 den bis dahin im Darmkrebscreening gemäß oKFE-RL verwendeten guajakbasierten fäkalen Okkultbluttest (gFOBT) [9]. Begründet wurde die

Änderung mit der besseren Testgüte des iFOBT im Vergleich zum gFOBT [10]. Dabei wurde von einer Übertragbarkeit des als belegt betrachteten Nutzens des Screenings mittels gFOBT auf ein Screening mittels iFOBT hinsichtlich Senkung der KRK-Inzidenz und -Mortalität ausgegangen [10].

Neben der Koloskopie existiert mit der Sigmoidoskopie ein weiteres endoskopisches Screeningverfahren. Die Effektivität der Sigmoidoskopie im Darmkrebscreening gilt als gesichert [3,11]. Allerdings werden bei dieser Untersuchung im Unterschied zur Koloskopie nicht alle Abschnitte des Dickdarms untersucht, sodass proximal gelegene Tumoren und Adenome nicht entdeckt werden können [11]. Aus diesem Grund gilt die Koloskopie als überlegenes Verfahren [11].

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 [11]. Wird Darmkrebs im Zuge dieser Untersuchungen identifiziert, besteht die Behandlung aus einer endoskopischen oder operativen Tumorresektion, die gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie sein kann [11].

Nationale wie internationale Organisationen befürworten das Darmkrebscreening nachdrücklich, wobei bei den bevorzugten Screeningstrategien Unterschiede bestehen. In der jüngeren Vergangenheit haben sowohl die American Cancer Society und das American College of Gastroenterology (ACG) als auch die U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) ihre Altersempfehlungen für den Beginn des Screenings bei Personen mit einem durchschnittlichen Darmkrebsrisiko überprüft und schlagen hierfür erstmals ein Alter von 45 Jahren vor [12-15].

In der vorliegenden Nutzenbewertung soll daher untersucht werden, ob und in welchem Maße Personen unter 50 Jahren von einer Darmkrebsfrüherkennung profitieren können. Außerdem ist Gegenstand der vorliegenden Untersuchung, inwiefern Personen von einer Teilnahme an einem hinsichtlich der Anzahl und des Intervalls modifizierten Koloskopie-Screeningangebot profitieren.

2 Fragestellung

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung eines Darmkrebscreenings mittels Koloskopie oder iFOBT im Vergleich zu keinem Darmkrebscreening bei Personen unter 50 Jahren (Fragestellung 1: Überprüfung der unteren Altersgrenze),
- die Nutzenbewertung eines Darmkrebscreenings mittels
 - 3 Koloskopien jeweils im Abstand von 10 Jahren oder
 - 3 Koloskopien jeweils im Abstand von mehr als 10 Jahren oder
 - 2 Koloskopien im Abstand von mehr als 10 Jahrenim Vergleich zum derzeitigen Darmkrebscreening mittels Koloskopie mit maximal 2 Untersuchungen im Abstand von 10 Jahren (Fragestellung 2: Überprüfung von Abstand und Anzahl der Koloskopien).

Beide Fragestellungen beziehen sich jeweils auf Personen ohne Verdacht auf Darmkrebs und ohne spezifisch erhöhtes Darmkrebsrisiko und betrachten den Nutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

3 Projektverlauf

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 19.12.2024 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Überprüfung der unteren Altersgrenze und Frequenz der Früherkennungskoloskopie im Darmkrebs-Screeningprogramm beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Im Rahmen der Projektbearbeitung werden Betroffene eingebunden, um einen Eindruck von ihren Erwartungen an das Darmkrebscreening und ihren Erfahrungen damit zu gewinnen.

Der vorliegende Berichtsplan (Version 1.0) 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 alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgeben. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen. Diese sind ebenfalls auf der Website des IQWiG dargelegt. Kommt es durch die Anhörung zu einer Änderung der Berichtsmethodik, wird ein überarbeiteter Berichtsplan erstellt und veröffentlicht. Die Dokumentation der Anhörung zum Berichtsplan wird auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

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 verfolgt 2 sich ergänzende methodische Ansätze, nämlich eine Nutzenbewertung sowie eine entscheidungsanalytische Modellierung. Die Nutzenbewertung des Darmkrebscreenings basiert auf einer Bewertung empirischer Evidenz zu beiden Fragestellungen und wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 7.0 [16] erstellt. Das entsprechende methodische Vorgehen ist in den Abschnitten 4.1 bis 4.3 beschrieben. Das methodische Vorgehen bei der entscheidungsanalytischen Modellierung ist in Abschnitt 4.4 beschrieben.

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Für Fragestellung 1 (Überprüfung der unteren Altersgrenze) werden Studien mit Personen unter 50 Jahren ohne Verdacht auf Darmkrebs und ohne spezifisch erhöhtes Darmkrebsrisiko betrachtet. Eine Altersgrenze von 50 Jahren wurde mit Blick auf die derzeit geltende Altersgrenze für die Darmkrebsfrüherkennung gewählt. Zielpopulation für Fragestellung 2 (Überprüfung von Abstand und Anzahl der Koloskopien) bilden Personen ab 45 Jahren ohne Verdacht auf Darmkrebs und ohne spezifisch erhöhtes Darmkrebsrisiko. Die Altersgrenze von 45 Jahren wird mit Blick auf die Empfehlungen des ACG und der USPSTF für ein Darmkrebscreening bei Personen mit einem durchschnittlichen Darmkrebsrisiko ab einem Alter von 45 Jahren gewählt [12-14].

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Fragestellung 1: Überprüfung der unteren Altersgrenze

Die Prüfintervention ist ein Darmkrebscreening mittels Koloskopie oder iFOBT. Falls keine Studien in ausreichender Zahl und / oder Qualität zu diesen beiden Screeningverfahren vorliegen, werden Studien zur Sigmoidoskopie und zum gFOBT herangezogen. Als Vergleichsintervention gilt die derzeitige Strategie der Darmkrebsfrüherkennung mittels Koloskopie oder iFOBT, die bei Personen unter 50 Jahren keine Darmkrebsfrüherkennung vorsieht und erst für Personen ab dem Alter von 50 Jahren eine Darmkrebsfrüherkennung beinhaltet.

Fragestellung 2: Überprüfung von Abstand und Anzahl der Koloskopien

Als Prüfintervention werden die folgenden Strategien zur Früherkennung mittels Koloskopie betrachtet:

- 3 Koloskopien im Abstand von 10 Jahren,
- 3 Koloskopien im Abstand von jeweils mehr als 10 Jahren sowie
- 2 Koloskopien im Abstand von mehr als 10 Jahren.

Als Vergleichsintervention gilt die derzeitige Strategie der Darmkrebsfrüherkennung mittels Koloskopie mit der maximal möglichen Anzahl von 2 Koloskopien im Abstand von mindestens 10 Jahren. Bei Studien mit geringfügig davon abweichenden Intervallen wird überprüft, ob ihre Ergebnisse ggf. auf diese Situation übertragbar sind; werden die Ergebnisse für übertragbar gehalten, so werden auch solche Studien herangezogen.

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität (Gesamtmortalität und darmkrebspezifische Mortalität)
- Morbidität (zum Beispiel Auftreten des KRK, Auftreten fortgeschrittener Adenome, Auftreten fortgeschrittener SSLs, kolorektale Resektion, Stuhlinkontinenz, Tragen eines Stomas, Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- unerwünschte Ereignisse

Da die Früherkennungsuntersuchungen anders als bspw. beim Mammografie-Screening-Programm zu einem wesentlichen Teil auf der Identifikation und Entfernung von gutartigen Vorstufen basieren und dies direkt auf eine Reduktion des Auftretens von KRK abzielt (siehe Kapitel 1), lässt sich der Anteil der Überdiagnosen unter den KRK-Diagnosen von am Screening teilnehmenden und nicht teilnehmenden Personen nicht direkt schätzen. Ergebnisse zu Überdiagnosen werden daher im Rahmen einer Modellierung näherungsweise bestimmt (siehe Abschnitt 4.4).

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 Nutzenbewertung einfließen.

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

- 1) RCTs,
- 2) quasirandomisierte kontrollierte Studien,
- 3) prospektive vergleichende Kohortenstudien mit aktiver Zuteilung zu den Studienarmen.

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 [11].

Sofern in Fragestellung 1 (Überprüfung der unteren Altersgrenze) Studien zur Sigmoidoskopie bzw. zum gFOBT herangezogen werden, beschränkt sich dies auf RCTs.

4.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

4.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

4.1.7 Setting

Es werden nur solche Studien eingeschlossen, die in Staaten durchgeführt wurden, bei denen von einer Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem ausgegangen werden kann (u. a. westliche Industrieländer).

4.1.8 Studiengröße

Die Studie soll eine Größe von mindestens 1000 eingeschlossenen Personen pro Studienarm aufweisen. Hintergrund ist, dass angesichts der Größenordnung der jährlichen Darmkrebsinzidenz – unter 80/100 000 Personen [2] – eine kleinere Screeningstudie keinen wesentlichen Erkenntnisgewinn erwarten lässt.

4.1.9 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 Studieneinschluss

Einschlusskriterien		
	Fragestellung 1 (Überprüfung der unteren Altersgrenze)	Fragestellung 2 (Überprüfung von Abstand und Anzahl der Koloskopien)
E1	Personen im Alter von unter 50 Jahren ohne Verdacht auf Darmkrebs oder spezifisch erhöhtes Darmkrebsrisiko (siehe auch Abschnitt 4.1.1)	Personen ab 45 Jahren ohne Verdacht auf Darmkrebs oder spezifisch erhöhtes Darmkrebsrisiko (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Prüfintervention: Darmkrebsscreening mittels Koloskopie oder iFOBT, ggf. mittels Sigmoidoskopie oder gFOBT (siehe auch Abschnitt 4.1.2)	Prüfintervention: Darmkrebsscreening mittels 3 Koloskopien im Abstand von 10 Jahren oder mittels 3 Koloskopien im Abstand von jeweils mehr als 10 Jahren oder mittels 2 Koloskopien im Abstand von mehr als 10 Jahren (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	Vergleichsintervention: kein Darmkrebsscreening bei Personen unter 50 Jahren; Darmkrebsfrüherkennung ab dem Alter von 50 Jahren (siehe auch Abschnitt 4.1.2)	Vergleichsintervention: Darmkrebsscreening mittels 2 Koloskopien in jeweils etwa 10-jährigem Abstand voneinander (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert	
E5	Studientypen: RCTs, quasirandomisierte kontrollierte Studien, prospektive vergleichende Kohortenstudien mit aktiver Gruppenzuteilung; zur Sigmoidoskopie oder zum gFOBT nur RCTs (siehe auch Abschnitt 4.1.4)	
E6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch	
E7	Setting: Staaten, bei denen von einer Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem ausgegangen werden kann (siehe auch Abschnitt 4.1.7)	
E8	Studiengröße: mindestens 1000 eingeschlossene Personen pro Studienarm (siehe auch Abschnitt 4.1.8)	
E9	Vollpublikation verfügbar ^a	
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [17] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [18] oder TREND-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.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; gFOBT: guajakbasierter fäkaler Okkultbluttest; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; iFOBT: immunologischer fäkaler Okkultbluttest; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>		

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

Für die Einschlusskriterien E1 (Population), E2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Personen diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Personen vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1, E2 und E3 bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Personen vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Fokussierte 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 11.11.2024 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.

Es wird geprüft, ob mindestens 1 hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage verwendet werden kann (im Folgenden: Basis-SÜ). Dafür erfolgt eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht(en). Kann mindestens eine diesbezüglich hochwertige und aktuelle Basis-SÜ identifiziert werden, werden die zugrunde liegenden Studien beziehungsweise Dokumente von 1 Person auf ihre Relevanz für die vorliegende Bewertung geprüft und das Ergebnis von einer 2. Person überprüft. Bewertungen der eingeschlossenen Studien oder die Datenextraktion werden nicht übernommen.

Die finale Entscheidung, ob und wenn ja welche systematische(n) Übersicht(en) als Basis-SÜ herangezogen werden, erfolgt nach Fertigstellung des Berichtplans anhand der darin festgelegten Kriterien. In jedem Fall werden die Referenzlisten der identifizierten systematischen Übersichten hinsichtlich relevanter Primärstudien gesichtet (siehe Abschnitt 4.2.2).

4.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten durchgeführt.

Für den Fall, dass mindestens eine systematische Übersicht als Basis-SÜ für die Informationsbeschaffung verwendet werden kann (siehe Abschnitt 4.2.1), wird diese für die Informationsbeschaffung von Studien für den von der Übersicht abgedeckten Zeitraum herangezogen. Dieser Teil der Informationsbeschaffung wird ergänzt um eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten für den nicht von der Übersicht abgedeckten Zeitraum.

Für den Fall, dass keine Basis-SÜ identifiziert werden kann, findet eine systematische Recherche für den gesamten relevanten Zeitraum statt.

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei 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 Suche in ClinicalTrials.gov, werden aus dem Suchergebnis des International Clinical Trials Registry Platform Search Portal Einträge dieses Registers entfernt.

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- G-BA-Website und IQWiG-Website
- Anwendung weiterer Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörung zum Vorbericht
- Autorenanfragen

4.2.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene

Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Die Suchen wurden auf das Publikationsdatum ab Oktober 2021 eingeschränkt. Die MEDLINE-Suchstrategie enthält Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen sowie auf Humanstudien.

Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Prospektiv ist keine zeitliche Einschränkung vorgesehen. Sollte die Informationsbeschaffung auf Grundlage einer Basis-SÜ erfolgen, wird eine entsprechende zeitliche Einschränkung in Betracht gezogen (siehe Abschnitt 4.2.2).

Mit den Suchstrategien werden folgende Publikationstypen ausgeschlossen: Kommentare (MEDLINE) und Editorials (MEDLINE, Embase), da diese i. d. R. keine Studien enthalten [20],

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.

4.2.4 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung

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

Duplikate werden mit Hilfe des Literaturverwaltungsprogrammes 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) 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.

4.3 Informationsbewertung und -synthese

4.3.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten 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 4.3.3 bis 4.3.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

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

4.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird endpunktspezifisch für jede in die Nutzenbewertung 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.

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

4.3.3 Metaanalysen

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 [21] untersucht. Es wird außerdem untersucht, welche Faktoren eine vorhandene Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.3.5). 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. Bei statistisch nachgewiesener (unerklärter) Heterogenität ist eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll und es erfolgt eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse.

In Abhängigkeit von der Anzahl der Studien wird zur Durchführung von Metaanalysen folgendes Standardvorgehen gewählt sofern keine klaren Gründe dagegensprechen:

- 2 Studien: Anwendung des Modells mit festem Effekt, und zwar mithilfe der inversen Varianzmethode bei stetigen Daten bzw. der Mantel-Haenszel-Methode bei binären Daten [22].
- 3 bis 4 Studien: Anwendung des Modells mit zufälligen Effekten, und zwar – für die Effektmaße SMD, Odds Ratio, relatives Risiko und Hazard Ratio – mithilfe einer bayesschen Metaanalyse mit nicht informativen A-Priori-Verteilungen für den Behandlungseffekt und informativen A-Priori-Verteilungen für den Heterogenitätsparameter τ gemäß Lilienthal et al. [23]. Zudem erfolgt ein Abgleich mit einer qualitativen Zusammenfassung der Studienergebnisse. Für sonstige Effektmaße ist projektspezifisch zu entscheiden, ob die Methode nach Knapp-Hartung, eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse oder ein anderes Verfahren anzuwenden ist.
- 5 Studien und mehr: Anwendung des Modells mit zufälligen Effekten, und zwar mithilfe der Knapp-Hartung-Methode. Zunächst werden gepoolte Effekte nach der Methode von Knapp-Hartung – mit und ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur – sowie der Paule-Mandel-Methode zur Schätzung des Heterogenitätsparameters τ [24] und gepoolte Effekte nach der Methode von DerSimonian-Laird berechnet. Es wird geprüft, ob das Konfidenzintervall nach Knapp-Hartung (ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur) schmäler ist als das nach DerSimonian-Laird. In diesem Fall wird die Effektschätzung nach Knapp-Hartung mit Ad-hoc-Varianzkorrektur, ansonsten ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur weiterverwendet. Im Anschluss wird geprüft, ob diese Effektschätzung informativ ist. Als informativ wird die Schätzung dann bezeichnet, falls das Konfidenzintervall (des

gemeinsamen Effekts) in der Vereinigung der Konfidenzintervalle der Einzelstudien enthalten ist. In diesem Fall wird diese Effektschätzung (nach Knapp-Hartung) zur finalen Bewertung herangezogen. Ansonsten wird eine gemeinsame Effektschätzung als nicht sinnvoll erachtet und es erfolgt eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse.

Bei 4 oder mehr Studien wird das Prädiktionsintervall im Forest Plot mit dargestellt.

4.3.4 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 4.3.6).

4.3.5 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,
- 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 4.3.6).

4.3.6 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird 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 2 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 2: 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 [16]).						

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

Falls kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden ableitbar ist, wird eine Aussage zum Potenzial der Behandlungsmethode getroffen und es werden ggf. Eckpunkte einer Erprobungsstudie formuliert.

4.4 Modellierung

4.4.1 Anlass und Zielsetzung der Modellierung

Zusätzlich zur Nutzenbewertung erfolgt eine Modellierung. Denn selbst wenn zu beiden Fragestellungen relevante Studien vorliegen sollten, erlauben diese voraussichtlich nicht zu allen Aspekten der beiden Fragestellungen Aussagen. Dies geht insbesondere auf die Komplexität von Fragestellung 2 (Überprüfung von Abstand und Anzahl der Koloskopien) zurück. Bei Modellierungen wird aufgrund der damit vorliegenden indirekten Evidenz von einer relativ geringen Ergebnissicherheit ausgegangen, sodass nur bei Vorliegen gewisser Datensituationen (z. B. ein valides und hinreichend robustes Modell in Verbindung mit aussagekräftigen Ergebnissen aus relevanten RCTs zum Darmkrebscreening) ein Anhaltspunkt abgeleitet werden kann. Beim Fehlen einer solchen Datensituation sind die Ergebnisse der Modellierung nicht verlässlich genug, um die Ableitung der Beleglage maßgeblich zu stützen. Auch in diesem Fall behalten die Ergebnisse der Modellierungen jedoch ihre Bedeutung als mögliche zusätzliche Informationsquelle für die auf Basis dieses Berichts zu treffenden Entscheidungen.

Für die entscheidungsanalytische Modellierung wurden zunächst Modelle recherchiert (siehe 4.4.2) und ein passendes (Ausgangs-)Modell als Basis für die Modellierung ausgewählt (siehe 4.4.3). Dieses wird dann für die Fragestellungen und den deutschen Versorgungskontext adaptiert.

4.4.2 Informationsbeschaffung

Fokussierte Informationsbeschaffung von etablierten Modellen

Parallel zur Erstellung des Berichtsplans erfolgte eine fokussierte Recherche nach bereits bestehenden Modellen für das Darmkrebs-Screening in MEDLINE, der International HTA Database sowie auf den Websites des NICE und der AHRQ. Es wurden nur Vollpublikationen in deutscher oder englischer Sprache sowie ab 2014 betrachtet.

Die Suche fand am 20.11.2024 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Selektion erfolgte durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst. Das ausgewählte Modell wird in Abschnitt 4.4.3 dargestellt.

Folgende Einschlusskriterien wurden für die Modellauswahl herangezogen, siehe Tabelle 3.

Tabelle 3: Kriterien für die Modellauswahl

Einschlusskriterien	
M1	Population: erwachsene Personen ohne Verdacht auf Darmkrebs oder spezifisch erhöhtes Darmkrebsrisiko
M2	Prüfintervention: Variation im Hinblick auf das Lebensalter bei Screeningbeginn und / oder die maximale Anzahl an Koloskopien und / oder die Länge des Intervalls zwischen den Koloskopien
M3	patientenrelevante Endpunkte: Mortalität (Gesamtmortalität und darmkrebspezifische Mortalität), Morbidität (das Auftreten eines KRK, optional Überdiagnosen), unerwünschte Ereignisse sowie optional die gesundheitsbezogene Lebensqualität
M4	Studientyp: entscheidungsanalytische Modellierung
M5	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
M6	Vollpublikation: verfügbar

Informationsbeschaffung von Daten zu Inputparametern

Das Ausgangsmodell wird adaptiert. Sämtliche Inputparameter werden einer Prüfung unterzogen und ggf. durch aktuellere, für Deutschland zutreffendere (d. h. extern validere) Daten oder Daten mit geringerer Gefahr für systematische Verzerrung ausgetauscht. Da nicht alle Übergangswahrscheinlichkeiten im Modell bekannt sind, werden diese Übergangswahrscheinlichkeiten mittels Kalibrierung geschätzt. Für die Kalibrierung der Übergangswahrscheinlichkeiten im Modell werden die altersspezifische Inzidenz in Deutschland sowie die UICC-Stadienverteilung herangezogen. Es erfolgen Datenbankabfragen sowie fokussierte Recherchen in den folgenden Quellen:

- epidemiologische Daten (Krebsregisterdaten): Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) und ggf. Sichtung der Websites der verschiedenen Landeskrebsregister ([25] für eine Übersicht)
- Daten zur Testgüte und zu unerwünschten Ereignissen der Koloskopie: fokussierte Recherche nach systematischen Übersichten in MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), der International HTA Database sowie auf den Websites des NICE und der AHRQ
- Daten zu Nutzwerten: fokussierte Recherche in MEDLINE sowie Sichtung von Websites, wie u. a. der schwedischen Dental and Pharmaceutical Benefits Agency [26]
- ggf. weitere für Deutschland relevante Daten

Selektion relevanter Dokumente der Informationsbeschaffung von Daten zu Inputparametern

Ergebnisse der orientierenden Suche nach epidemiologischen Daten

Suche und Auswahl der Daten finden durch 1 Person statt. Die Qualitätssicherung des Ergebnisses erfolgt durch eine 2. Person. Die Dokumentation im Bericht beschränkt sich auf die Darstellung der konkreten Ergebnisse.

Ergebnisse der fokussierten Recherchen

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 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. Die Dokumentation im Bericht beschränkt sich auf die Darstellung der konkreten Ergebnisse.

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

4.4.3 Auswahl und Beschreibung des Modells

Mittels Modellierung werden die Ergebnisse hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte für (1.) einen früheren Screeningbeginn ab einem Alter von 45 Jahren und (2.) die maximale Anzahl an Koloskopien und die Länge des Intervalls zwischen den Koloskopien geschätzt.

Auf Basis von ausgewählten Modellen ([27] als Markov-Modell, [28] als diskrete Ereignissimulation und [29] mit 3 Mikrosimulationen) und einer internen Diskussion im Rahmen eines Workshops wurde entschieden, eine Modellierung auf Basis eines Markov-Modells (Zustands-Übergangs-Modell) durchzuführen, da nicht erkennbar ist, dass das Markov-Modell zur Beantwortung der Fragestellungen nach der unteren Altersgrenze sowie der Frequenz der Koloskopien die klinische Realität schlechter abbilden würde als eine Mikrosimulation. Es bietet jedoch den Vorteil geringerer Komplexität. Das Markov-Modell kann den Krankheitsverlauf des Darmkrebses gut widerspiegeln, da die Krankheit verschiedenen abgrenzbaren, histologischen und klinischen Zuständen mit ihren jeweiligen Übergangswahrscheinlichkeiten folgt [30,31]. Außerdem kann ein Markov-Modell die wiederkehrenden Ereignisse des Screenings (z. B. Koloskopie: 10 Jahre, iFOBT: 2 Jahre) bis zum Lebensende abbilden. Das Markov-Modell von Jahn et al. 2019 [27] wurde ausgewählt, da es die Anforderungen von Leitlinien für gute Forschungspraktiken in der Modellierung [30,32] erfüllt. Außerdem hebt es sich durch die Darstellung des Darmkrebses nach UICC(Union for

International Cancer Control)-Stadien von anderen Markov-Modellen ab. Eine frühzeitige Entdeckung eines Darmkrebses im Modell kann durch die günstigere Prognose geringgradiger UICC-Stadien zu einem Überlebensvorteil führen (Stage-Shift).

Das als Basis für die Modellierung ausgewählte Modell von Jahn et al. 2019 [27] stellt den natürlichen Krankheitsverlauf des Darmkrebses im Hinblick auf die Adenom-Karzinom-Sequenz sowie die Auswirkungen der Früherkennungsuntersuchung (Screening) und Abklärungs- und Surveillance-Algorithmen auf verschiedene Endpunkte dar.

- Im Modell durchläuft eine hypothetische Kohorte ohne Verdacht auf Darmkrebs oder spezifisch erhöhtes Darmkrebsrisiko im Laufe ihres Lebens unterschiedliche Gesundheitszustände (Markov-Zustände), wie beispielsweise einen läsionsfreien Zustand und verschiedene Stadien der Krebsentstehung sowie darmkrebspezifischen Tod oder Tod aufgrund anderer Ursache.
- Der natürliche Verlauf der KRK-Entwicklung wird im Modell durch Wahrscheinlichkeiten für den Übergang von einem Gesundheitszustand zu einem anderen Gesundheitszustand abgebildet. Adenome können sich zu fortgeschrittenen Adenomen entwickeln. Fortgeschrittene Adenome sind definiert als „Adenome mit einer Größe von ≥ 10 mm oder tubulovillöse Adenome bzw. Adenome mit hochgradiger Dysplasie“ [33].
- Fortgeschrittene Adenome können fortschreiten und zu invasivem Darmkrebs werden. Nicht diagnostizierter (d. h. präklinischer) Darmkrebs kann von UICC-Stadium I bis Stadium IV fortschreiten.
- Neben der darmkrebs- und stadienspezifischen Mortalitätsrate wird im Modell auch das Versterben aus anderen Gründen auf Basis altersspezifischer Mortalitätsraten berücksichtigt.

Da Adenome des Darms regelhaft keine Symptome verursachen, wird im Modell angenommen, dass diese nur durch eine Früherkennungsuntersuchung entdeckt werden können, wohingegen Darmkrebs sowohl durch eine Früherkennungsuntersuchung als auch durch das Auftreten von Symptomen entdeckt werden kann. Im Falle entdeckter Adenome und Darmkrebs wird im Modell die Durchführung einer Abklärung angenommen. Individuen mit durch Screening oder durch Symptome entdecktem Darmkrebs verbleiben im Modell in dem initial diagnostizierten UICC-Stadium bis zum Tod und können auf Basis der stadienspezifischen Mortalitätsraten an Darmkrebs oder auf Basis der altersspezifischen Mortalitätsraten aufgrund anderer Ursache als Darmkrebs versterben.

Der Einfluss getroffener Annahmen und Inputparameter wird durch deterministische Sensitivitätsanalysen überprüft [34,35]. Ebenfalls werden die vorhandenen Schätzunsicherheiten der Inputparameter im Rahmen der Modellierungsstudie berücksichtigt

bzw. die entsprechenden Auswirkungen analysiert (probabilistische Sensitivitätsanalyse). Eine Modellvalidierung wird anschließend durchgeführt [36].

Bei der Durchführung der Modellierung und der Berichterstattung wird sich an einschlägigen Leitlinien angelehnt [30,32].

Die Modellierungsstudien werden durch eine Gruppe bestehend aus einem externen klinischen und einem methodischen Sachverständigen begleitet.

5 Literatur

1. International Agency for Research on Cancer. Colorectal Cancer Screening [online]. 2019 [Zugriff: 05.05.2021]. URL: <http://publications.iarc.fr/573>.
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 [online]. 2021 [Zugriff: 02.02.2022]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/es202/pdf>.
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 [online]. 2024 [Zugriff: 25.02.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/104/>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme; Angleichung der geschlechtsspezifischen Anspruchsberechtigung und iFOBT-Intervalle in der Darmkrebsfrüherkennung sowie Anpassung der Formerfordernisse zum Widerspruchsrecht [online]. 2025 [Zugriff: 25.02.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7021/2025-01-16_oKFE-RL_Anpassung-Anspruchsberechtigung-iFOBT-Widerspruchsrecht_Darmkrebs.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme; Angleichung der geschlechtsspezifischen Anspruchsberechtigung und iFOBT-Intervalle in der Darmkrebsfrüherkennung sowie Anpassung der Formerfordernisse zum Widerspruchsrecht [online]. 2025 [Zugriff: 25.02.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11135/2025-01-16_oKFE-RL_Anpassung-Anspruchsberechtigung-iFOBT-Widerspruchsrecht_Darmkrebs_TrG.pdf.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie: Bewertung eines iFOBT-basierten Darmkrebscreenings im Vergleich zu einem gFOBT-basierten Darmkrebscreening [online]. 2016 [Zugriff: 08.11.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2572/2016-04-21_KFE-RL_Bewertung-iFOBT_BAnz.pdf.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Krebsfrüherkennungsrichtlinie: Bewertung eines iFOBT-basierten Darmkrebscreenings im Vergleich zu einem gFOBT-basierten Darmkrebscreening [online]. 2016 [Zugriff: 08.11.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3744/2016-04-21_KFE-RL_Bewertung-iFOBT_TrG.pdf.
11. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom [online]. 2019 [Zugriff: 18.03.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-007OLI_S3_Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01-abgelaufen.pdf.
12. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. CA Cancer J Clin 2018; 68(4): 250-281. <https://doi.org/10.3322/caac.21457>.
13. Shaikat A, Kahi CJ, Burke CA et al. ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021. Am J Gastroenterol 2021; 116(3): 458-479. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001122>.
14. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA 2021; 325(19): 1965-1977. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.6238>.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Leitliniensynopse zur organisierten Darmkrebsfrüherkennung; Rapid Report [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/s21-02_leitliniensynopse-zur-organisierten-darmkrebsfrueherkennung_rapid-report_v1-0.pdf.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
17. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 25.11.2020]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
18. 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>.

19. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N, Group T. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366. <https://doi.org/10.2105/ajph.94.3.361>.
20. 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>.
21. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
22. Schulz A, Schürmann C, Skipka G, Bender R. Performing Meta-analyses with Very Few Studies. In: Evangelou E, Veroniki AA (Ed). *Meta-Research; Methods and Protocols*. New York: Humana; 2022. S. 91-102.
23. Lilienthal J, Sturtz S, Schürmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. *Res Synth Methods* 2024; 15(2): 275-287. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1685>.
24. Veroniki AA, Jackson D, Bender R et al. Methods to calculate uncertainty in the estimated overall effect size from a random-effects meta-analysis. *Res Synth Methods* 2019; 10(1): 23-43. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1319>.
25. Deutsche Krebsregister. Bevölkerungsbezogene Krebsregister in Deutschland [online]. [Zugriff: 26.02.2025]. URL: <https://www.dkr.de/uebersicht>.
26. The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency. Welcome to the TLV [online]. [Zugriff: 26.02.2025]. URL: <https://www.tlv.se/in-english.html>.
27. Jahn B, Sroczyński G, Bundo M et al. Effectiveness, benefit harm and cost effectiveness of colorectal cancer screening in Austria. *BMC Gastroenterol* 2019; 19(1): 209. <https://doi.org/10.1186/s12876-019-1121-y>.
28. Lwin MW, Cheng CY, Calderazzo S et al. Would initiating colorectal cancer screening from age of 45 be cost-effective in Germany? An individual-level simulation analysis. *Front Public Health* 2024; 12: 1307427. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1307427>.
29. Knudsen AB, Rutter CM, Peterse EFP et al. *Colorectal Cancer Screening; An Updated Decision Analysis for the U.S. Preventive Services Task Force*. Rockville (MD): 2021.
30. Siebert U, Alagoz O, Bayoumi AM et al. State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-3. *Med Decis Making* 2012; 32(5): 690-700. <https://doi.org/10.1177/0272989X12455463>.
31. Caro JJ, Briggs AH, Siebert U et al. Modeling good research practices--overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-1. *Med Decis Making* 2012; 32(5): 667-677. <https://doi.org/10.1177/0272989X12454577>.

32. Dahabreh IJ, Trikalinos TA, Balk EM, Wong JB. Guidance for the Conduct and Reporting of Modeling and Simulation Studies in the Context of Health Technology Assessment. In: Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews. Rockville (MD): 2008.
33. Hassan C, Quintero E, Dumonceau JM et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy 2013; 45(10): 842-851. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1344548>.
34. Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EA et al. Model parameter estimation and uncertainty analysis: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group-6. Med Decis Making 2012; 32(5): 722-732. <https://doi.org/10.1177/0272989X12458348>.
35. Siebert U. Entscheidungsanalytische Modelle zur Sicherung der Übertragbarkeit internationaler Evidenz von HTA auf den Kontext des deutschen Gesundheitssystems; ein Methodenbeitrag zu HTA [online]. 2005 [Zugriff: 26.02.2025]. URL: https://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta099_bericht_de.pdf.
36. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ et al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7. Med Decis Making 2012; 32(5): 733-743. <https://doi.org/10.1177/0272989X12454579>.
37. 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 November 08, 2024

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [37] – High specificity strategy (adaptiert)

#	Searches
1	exp Colorectal Neoplasms/
2	Colonic Polyps/
3	((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.
4	or/1-3
5	(screening* or screened*).mp.
6	Mass Screening/
7	Early Detection of Cancer/
8	or/5-7
9	exp Colonoscopy/
10	Colonography, Computed Tomographic/
11	(colonoscop* or sigmoidoscop* or colonograph*).ti,ab.
12	Occult Blood/
13	Guaiac/
14	(f?ecal* or immunochemical or guaiac* or (occult adj1 blood) or h?emoccult*).ti,ab.
15	or/9-14
16	and/4,8,15
17	cochrane database of systematic reviews.jn.
18	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
19	(meta analysis or systematic review).pt.
20	or/17-19
21	20 not (exp animals/ not humans.sh.)
22	and/16,21
23	22 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
24	23 and 202110:3000.(dt).

2. International HTA Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	Colorectal Neoplasms[mhe]
2	Colonic Polyps[mh]
3	(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*)
4	#3 OR #2 OR #1
5	Mass Screening[mh]
6	Early Detection of Cancer[mh]
7	screening* or screened*
8	#7 OR #6 OR #5
9	#8 AND #4
10	(*) FROM 2021 TO 2024
11	#10 AND #9

Suche nach bereits bestehenden Modellen

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

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

#	Searches
1	exp Colorectal Neoplasms/
2	Colonic Polyps/
3	((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.
4	or/1-3
5	(screening* or screened*).mp.
6	Mass Screening/
7	Early Detection of Cancer/
8	or/5-7
9	exp Colonoscopy/
10	Colonography, Computed Tomographic/
11	(colonoscop* or sigmoidoscop* or colonograph*).ti,ab.
12	Occult Blood/
13	Guaiac/
14	(f?ecal* or immunochemical or guaiac* or (occult adj1 blood) or h?emoccult*).ti,ab.

#	Searches
15	or/9-14
16	(model* adj5 (stud* or simulation* or markov* or microsimulation*)).mp.
17	and/4,8,15-16
18	17 not (exp animals/ not humans.sh.)
19	18 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
20	19 and 2014:3000.(dp).

2. International HTA Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	Colorectal Neoplasms[mhe]
2	Colonic Polyps[mh]
3	(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*)
4	#3 OR #2 OR #1
5	Mass Screening[mh]
6	Early Detection of Cancer[mh]
7	screening* or screened*
8	#7 OR #6 OR #5
9	model*
10	#9 AND #8 AND #4
11	(*) FROM 2014 TO 2024
12	#11 AND #10