

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

**VORBERICHT (VORLÄUFIGE BEWERTUNG)**

Projekt: S24-02

Version: 1.0

Stand: 29.12.2025

# 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](mailto:berichte@iqwig.de)

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

### **Schlagwörter**

Reihenuntersuchung, Koloskopie, Kolorektale Tumoren, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht, Modelle – statistische

### **Keywords**

Mass Screening, Colonoscopy, Colorectal Neoplasms, Benefit Assessment, Systematic Review, Models – Statistical

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

Die externen Sachverständigen haben beratende Funktion: Sie beantworten z. B. Fragen von Mitarbeiterinnen und -Mitarbeitern des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu ihren Fachgebieten und kommentieren Textentwürfe (Review). Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) verantwortlich.

Dieser Vorbericht ist eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt und es können schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)) bekannt gegeben. Dort sind auch die notwendigen Formblätter zu finden. Stellungnahmen können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgeben. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichts führen.

# Kernaussage

## Fragestellung

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung eines Darmkrebsscreenings mittels Koloskopie oder immunologischen Tests auf okkultes Blut im Stuhl im Vergleich zu keinem Darmkrebsscreening bei Personen unter 50 Jahren (Fragestellung 1: Überprüfung der unteren Altersgrenze),

- die Nutzenbewertung eines Darmkrebsscreenings 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 Jahren

im Vergleich zum derzeitigen Darmkrebsscreening mittels Koloskopie mit maximal 2 Untersuchungen im Abstand von 10 Jahren bei Personen ab 45 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.

## Fazit

### **Nutzenbewertung**

Zu keiner der beiden Fragestellungen wurden im Rahmen der Nutzenbewertung relevante Studien identifiziert. Es ist also unbelegt, ob Personen unter 50 Jahren ohne Verdacht auf Darmkrebs und ohne spezifisch erhöhtes Darmkrebsrisiko von einer Darmkrebsfrüherkennung profitieren können. Ebenso bleibt unbelegt, ob Personen ab 45 Jahren ohne Verdacht auf Darmkrebs und ohne spezifisch erhöhtes Darmkrebsrisiko von einem hinsichtlich der Anzahl und des Intervalls modifizierten Koloskopie-Screeningangebot profitieren. Insgesamt lässt sich deshalb mangels direkter Evidenz kein Nutzen ableiten.

### **Modellierung**

Zusätzlich zur Nutzenbewertung wurde daher eine entscheidungsanalytische Modellierung durchgeführt, um Informationen über unterschiedliche Varianten einer Darmkrebsfrüherkennung zu erhalten. Es ist zu beachten, dass sich diese Ergebnisse auf das Szenario einer perfekten Teilnahme (100 %) beziehen und nur für diese Annahme gelten.

Die wesentlichen Ergebnisse der Modellierung stellen das Verhältnis der zusätzlichen Koloskopien (Nachteil) für 1 zusätzlichen vermiedenen Darmkrebsfall und zudem für 1 gewonnenes Lebensjahr (jeweils Vorteile) dar. Diese errechnen sich als Differenz der Gesamtkoloskopien (inkrementelle Koloskopien) geteilt durch die Differenz des jeweiligen Endpunkts (inkrementelle vermiedene Darmkrebsfälle bzw. gewonnene Lebensjahre) im Vergleich zu einer anderen Screeningstrategie. Strategien, die im Vergleich zu anderen Strategien zugleich mit weniger Koloskopien und mit mehr vermiedenen Darmkrebsfällen bzw. mehr gewonnenen Lebensjahren einhergehen, liegen auf der sog. Effizienzgrenze.

Aus der Position der einzelnen Strategien auf der Effizienzgrenze lassen sich folgende Aussagen ableiten. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass eine Empfehlung konkreter Screeningstrategien auf Basis der Modellierungsergebnisse die Festlegung eines Schwellenwerts für ein akzeptables Verhältnis (z. B. Anzahl an zusätzlichen Koloskopien pro 1 gewonnen Lebensjahr) bedarf. Eine solche wäre mit einer Werteentscheidung verbunden und wird daher im vorliegenden Bericht nicht vorgenommen.

Für die Früherkennung mittels immunologischen Tests auf okkultes Blut im Stuhl wäre beispielsweise eine Strategie mit zwei-jährlichen Tests ab dem 45., statt bislang dem 50. Lebensjahr potenziell von Vorteil. Bei einer Verkürzung des Intervalls auf einen jährlich durchgeführten immunologischen Test auf okkultes Blut im Stuhl zeigt sich in der Modellierung eine zusätzliche Effektivitätssteigerung im Sinne einer etwas höheren Anzahl an vermiedenen Darmkrebsfällen und gewonnenen Lebensjahren jedoch bei deutlich höherem Koloskopieaufwand.

Für das koloskopiebasierte Screening wäre es tendenziell von größerem Vorteil, die Darmkrebsfrüherkennung über einen längeren Zeitraum durchzuführen als früher mit ihr zu beginnen. Dies könnte unter anderem durch eine Strategie mit 3 statt bislang 2 Koloskopien unter Beibehaltung der jetzigen Altersuntergrenze von 50 Jahren erreicht werden. Falls die in der derzeitigen Darmkrebsfrüherkennung maximal mögliche Anzahl von 2 Koloskopien nicht überschritten werden soll, wäre beispielsweise eine Verlängerung des Intervalls auf 15 Jahre potenziell überlegen. Bei Frauen ist eine Darmkrebsfrüherkennung auch im höheren Lebensalter potenziell von Vorteil, wohingegen bei Männern eher ein früherer Beginn des Screenings im Vergleich zur aktuellen Screeningsituation potenziell von größerem Vorteil ist. Wenn die Altersuntergrenze herabgesetzt werden soll, dann wäre auch eine ab 45 Jahren einsetzende Darmkrebsfrüherkennung eine potenziell vorteilhafte Option (im Vergleich zu niedrigeren unteren Altersuntergrenzen mindestens gleich hohe Effektivität mit zugleich deutlich weniger Koloskopieaufwand). Allerdings wäre gleichzeitig zu einer Herabsenkung der Altersuntergrenze eine Verlängerung des Intervalls auf 20 Jahre oder eine Erhöhung der maximal möglichen Anzahl der Koloskopien vorzunehmen, da sonst der Screeningzeitraum zu kurz ausfiele.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Kernaussage .....</b>	<b>v</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>xi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>xiii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>xv</b>
<b>1 Hintergrund .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung .....</b>	<b>3</b>
<b>3 Methoden.....</b>	<b>4</b>
<b>3.1 Nutzenbewertung.....</b>	<b>4</b>
<b>3.2 Modellierung.....</b>	<b>6</b>
<b>4 Ergebnisse .....</b>	<b>10</b>
<b>4.1 Nutzenbewertung.....</b>	<b>10</b>
4.1.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	10
4.1.2 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse .....	10
<b>4.2 Modellierung.....</b>	<b>10</b>
<b>5 Fazit.....</b>	<b>22</b>
<b>Details des Berichts.....</b>	<b>24</b>
<b>A1 Projektverlauf.....</b>	<b>24</b>
<b>A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts.....</b>	<b>24</b>
<b>A2 Methodik gemäß Berichtsplan 1.0.....</b>	<b>25</b>
<b>A2.1 Nutzenbewertung.....</b>	<b>25</b>
A2.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung .....	25
A2.1.1.1 Population.....	25
A2.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention.....	25
A2.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte .....	26
A2.1.1.4 Studientypen.....	26
A2.1.1.5 Studiendauer.....	27
A2.1.1.6 Publikationssprache .....	27
A2.1.1.7 Setting .....	27
A2.1.1.8 Studiengröße.....	27
A2.1.1.9 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	28
A2.1.1.10 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen .....	28



A2.1.2	Informationsbeschaffung .....	29
A2.1.2.1	Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten...	29
A2.1.2.2	Umfassende Informationsbeschaffung von Studien .....	29
A2.1.2.3	Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene.....	30
A2.1.2.4	Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung.....	31
A2.1.3	Informationsbewertung und -synthese.....	31
A2.1.3.1	Darstellung der Einzelstudien .....	31
A2.1.3.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse .....	32
A2.1.3.3	Metaanalysen.....	33
A2.1.3.4	Sensitivitätsanalysen.....	34
A2.1.3.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	34
A2.1.3.6	Aussagen zur Beleglage.....	35
<b>A2.2</b>	<b>Modellierung .....</b>	<b>36</b>
A2.2.1	Anlass und Zielsetzung der Modellierung .....	36
A2.2.2	Informationsbeschaffung .....	36
A2.2.3	Auswahl und Beschreibung des Modells.....	38
<b>A3</b>	<b>Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf .....</b>	<b>41</b>
<b>A3.1</b>	<b>Spezifizierungen im Projektverlauf (Nutzenbewertung) .....</b>	<b>41</b>
<b>A3.2</b>	<b>Spezifizierungen im Projektverlauf (Modellierung) .....</b>	<b>41</b>
A3.2.1	Studiendesign .....	41
A3.2.2	Zielpopulation.....	45
A3.2.3	Evaluierte Strategien .....	45
A3.2.3.1	Fragestellung 1 (Überprüfung der unteren Altersgrenze).....	46
A3.2.3.2	Fragestellung 2 (Überprüfung der Frequenz von Koloskopien) .....	48
A3.2.3.3	Ergänzende Prüfstrategien .....	48
A3.2.4	Abklärungsalgorithmen .....	49
A3.2.5	Perspektive .....	49
A3.2.6	Analytischer Zeithorizont und Zykluslänge .....	50
A3.2.7	Kalibrierung und Validierung.....	50
A3.2.8	Endpunkte (Zielparameter) .....	50
A3.2.9	Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für 1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall bzw. 1 gewonnenes Lebensjahr .....	51
A3.2.10	Sensitivitätsanalysen .....	52
A3.2.11	Software.....	52
<b>A3.3</b>	<b>Änderungen im Projektverlauf (Modellierung) .....</b>	<b>52</b>

<b>A4</b>	<b>Details der Ergebnisse der Nutzenbewertung .....</b>	<b>53</b>
<b>A4.1</b>	<b>Informationsbeschaffung .....</b>	<b>53</b>
A4.1.1	Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten .....	53
A4.1.2	Umfassende Informationsbeschaffung .....	53
A4.1.2.1	Primäre Informationsquellen.....	54
A4.1.2.1.1	Bibliografische Datenbanken .....	54
A4.1.2.1.2	Studienregister .....	56
A4.1.2.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	57
A4.1.2.2.1	G-BA-Website und IQWiG-Website.....	57
A4.1.2.2.2	Anwendung weiterer Suchtechniken .....	57
A4.1.2.2.3	Anhörung.....	57
A4.1.2.2.4	Autorenanfragen .....	57
A4.1.3	Resultierender Studienpool.....	57
A4.1.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse .....	58
<b>A5</b>	<b>Kommentar zur Nutzenbewertung .....</b>	<b>59</b>
<b>A5.1</b>	<b>Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien und anderen systematischen Übersichten.....</b>	<b>59</b>
<b>A6</b>	<b>Details der Ergebnisse der Modellierung .....</b>	<b>62</b>
<b>A6.1</b>	<b>Ergebnisse der Modellerstellung .....</b>	<b>62</b>
A6.1.1	Informationsbeschaffung von Daten zu Inputparametern .....	62
A6.1.1.1	Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten.....	62
A6.1.1.2	Zusätzliche relevante Studien bzw. Dokumente .....	62
A6.1.1.3	Herangezogene Quellen mit Daten zur Testgüte des iFOBT und der Koloskopie sowie Daten zu unerwünschten Ereignissen der Koloskopie...	62
A6.1.2	Inputparameter zu klinischen Daten .....	63
A6.1.2.1	Testgüte des iFOBT .....	64
A6.1.2.2	Testgüte der Koloskopie .....	65
A6.1.2.3	Unerwünschte Ereignisse der Koloskopie.....	66
A6.1.3	Informationsbeschaffung zu epidemiologischen Daten .....	68
A6.1.4	Inputparameter der Kalibrierung zum natürlichen Krankheitsverlauf.....	69
A6.1.5	Ergebnisse der Kalibrierung und Validierung .....	77
<b>A6.2</b>	<b>Ergebnisse der Basisfallanalyse .....</b>	<b>79</b>
A6.2.1	Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten.....	79
A6.2.1.1	Restlebenserwartung ab dem 35. Lebensjahr .....	79
A6.2.1.2	Anzahl Darmkrebstodesfälle .....	85

A6.2.1.3	Unerwünschte Ereignisse.....	88
A6.2.1.4	Positive Testergebnisse.....	88
A6.2.2	Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für 1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall bzw. 1 gewonnenes Lebensjahr und Number needed to screen.....	89
<b>A7</b>	<b>Kommentar zur Modellierung .....</b>	<b>111</b>
A7.1	Bericht im Vergleich zu anderen entscheidungsanalytischen Modellierungen ..	111
A7.2	Kritische Reflexion des Vorgehens.....	112
<b>A8</b>	<b>Würdigung der Anhörung.....</b>	<b>114</b>
A8.1	Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan .....	114
<b>A9</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>115</b>
<b>A10</b>	<b>Studienlisten.....</b>	<b>124</b>
A10.1	Liste der gesichteten systematischen Übersichten .....	124
A10.2	Liste der gesichteten systematischen Übersichten mit Daten zur Testgüte des iFOBT und der Koloskopie sowie nach Daten zu Nebenwirkungen der Koloskopie.....	125
A10.3	Liste der ausgeschlossenen Publikationen zum Thema aus der bibliografischen Recherche .....	126
<b>A11</b>	<b>Bewertung der Qualität der Basis-SÜ.....</b>	<b>132</b>
<b>A12</b>	<b>Suchstrategien Nutzenbewertung .....</b>	<b>133</b>
A12.1	Bibliografische Datenbanken.....	133
A12.2	Studienregister .....	142
A12.3	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken .....	142
<b>A13</b>	<b>Suchstrategien Modellierung .....</b>	<b>143</b>
A13.1	Bibliografische Datenbanken.....	143

# Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Übersicht über die modellierten Strategien.....	8
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	28
Tabelle 3: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit .....	35
Tabelle 4: Kriterien für die Modellauswahl.....	37
Tabelle 5: Übersicht über die modellierten Strategien.....	45
Tabelle 6: Berücksichtigte Basis-SÜ in Fragestellung 1 .....	53
Tabelle 7: Übersicht über Autorenanfragen .....	57
Tabelle 8: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse.....	58
Tabelle 9: Herangezogene SÜs mit Daten zur Testgüte des iFOBT und der Koloskopie sowie Daten zu unerwünschten Ereignissen der Koloskopie .....	63
Tabelle 10: Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität) von Koloskopie und iFOBT .....	63
Tabelle 11: Unerwünschte Ereignisse der Koloskopie .....	63
Tabelle 12: Kalibrierte Modellparameter des natürlichen Krankheitsverlaufs.....	70
Tabelle 13: Zielparameter der Kalibrierung .....	71
Tabelle 14: Intervallspezifische relative Überlebenswahrscheinlichkeit für Patientinnen und Patienten mit entdecktem Kolorektalkarzinom mit Stadium UICC I nach Alter, Geschlecht und Jahr der Erstdiagnose .....	72
Tabelle 15: Intervallspezifische relative Überlebenswahrscheinlichkeit für Patientinnen und Patienten mit entdecktem Kolorektalkarzinom mit Stadium UICC II nach Alter, Geschlecht und Jahr der Erstdiagnose .....	74
Tabelle 16: Intervallspezifische relative Überlebenswahrscheinlichkeit für Patientinnen und Patienten mit entdecktem Kolorektalkarzinom mit Stadium UICC III nach Alter, Geschlecht und Jahr der Erstdiagnose .....	75
Tabelle 17: Intervallspezifische relative Überlebenswahrscheinlichkeit für Patientinnen und Patienten mit entdecktem Kolorektalkarzinom mit Stadium UICC IV nach Alter, Geschlecht und Jahr der Erstdiagnose .....	76
Tabelle 18: Restlebenserwartung pro Person (Männer).....	81
Tabelle 19: Restlebenserwartung pro Person (Frauen) .....	82
Tabelle 20: Ereignishäufigkeiten verschiedener Parameter für Männer.....	86
Tabelle 21: Ereignishäufigkeiten verschiedener Parameter für Frauen .....	87

Tabelle 22: Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für 1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall bzw. 1 gewonnenes Lebensjahr für Männer .....	100
Tabelle 23: Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für 1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall bzw. 1 gewonnenes Lebensjahr für Frauen .....	104
Tabelle 24: NNS für Männer.....	108
Tabelle 25: NNS für Frauen .....	109
Tabelle 26: Bewertung der Informationsbeschaffung zur systematischen Übersicht Lin 2021 .....	132

# Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze zusätzliche Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl Koloskopien pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Männern.....	13
Abbildung 2: Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze zusätzliche Anzahl gewonnene Lebensjahre pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl Koloskopien pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Männern.....	14
Abbildung 3: Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze zusätzliche Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl Koloskopien pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Frauen .....	15
Abbildung 4: Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze zusätzliche Anzahl gewonnene Lebensjahre pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl Koloskopien pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Frauen.....	16
Abbildung 5: Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze zusätzliche Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl Koloskopien pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Männern .....	17
Abbildung 6: Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze zusätzliche Anzahl an Lebensjahren pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl Koloskopien pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Männern .....	18
Abbildung 7: Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze zusätzliche Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl Koloskopien pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Frauen.....	19
Abbildung 8: Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze zusätzliche Anzahl an Lebensjahren pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl Koloskopien pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Frauen.....	20
Abbildung 9: Markov-Modell für die natürliche Entwicklung und Progression von Darmkrebs sowie die Evaluation von Auswirkungen der Früherkennungsuntersuchung (Screening) sowie Abklärungs- und Surveillance-Algorithmen .....	44
Abbildung 10: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion in Fragestellung 1 .....	55
Abbildung 11: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion in Fragestellung 2 .....	56
Abbildung 12: Kalibrierungsergebnis altersspezifische jährliche KRK-Inzidenzrate pro 100 000 Männern .....	77
Abbildung 13: Kalibrierungsergebnis altersspezifische jährliche KRK-Inzidenzrate pro 100 000 Frauen .....	77

Abbildung 14: Kalibrierungsergebnis UICC-Stadienverteilung entdeckter KRK-Fälle bei Männern .....	78
Abbildung 15: Kalibrierungsergebnis UICC-Stadienverteilung entdeckter KRK-Fälle bei Frauen.....	78
Abbildung 16: Gewonnene Lebensjahre pro 1000 Männern verschiedener iFOBT-basierter Strategien im Vergleich zum keinen und aktuellen iFOBT-basierten Screening .....	83
Abbildung 17: Gewonnene Lebensjahre pro 1000 Frauen verschiedener iFOBT-basierter Strategien im Vergleich zum keinen und aktuellen iFOBT-basierten Screening.....	83
Abbildung 18: Gewonnene Lebensjahre pro 1000 Männern verschiedener koloskopiebasierter Strategien im Vergleich zum keinen und aktuellen koloskopiebasierten Screening.....	84
Abbildung 19: Gewonnene Lebensjahre pro 1000 Frauen verschiedener koloskopiebasierter Strategien im Vergleich zum keinen und aktuellen koloskopiebasierten Screening.....	85
Abbildung 20: Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze zusätzliche Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl Koloskopien pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Männern.....	90
Abbildung 21: Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze zusätzliche Anzahl an Lebensjahren pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl Koloskopien pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Männern .....	91
Abbildung 22: Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze: zusätzliche Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl Koloskopien pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Frauen .....	92
Abbildung 23: Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze zusätzliche Anzahl an Lebensjahren pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl Koloskopien pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Frauen.....	93
Abbildung 24: Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze zusätzliche Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl Koloskopien pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Männern .....	94
Abbildung 25: Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze zusätzliche Anzahl an Lebensjahren pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl Koloskopien pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Männern .....	95
Abbildung 26: Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze zusätzliche Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl Koloskopien pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Frauen.....	97
Abbildung 27: Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze zusätzliche Anzahl an Lebensjahren pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl Koloskopien pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Frauen.....	99

# Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACG	American College of Gastroenterology
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AMR	Adenoma Miss Rate
BKRG	Bundeskrebsregisterdatengesetz
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
NNS	Number needed to screen
oKFE-RL	Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
REF	Referenzstrategie
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]. Der Leistungsanspruch war bis März 2025 für Männer und Frauen in der Altersgruppe von 50 bis 54 Jahren unterschiedlich ausgestaltet: Männer konnten ab 50 Jahren zwischen 2 Koloskopien im Abstand von 10 Jahren oder einem immunologischen Test auf okkultes Blut im Stuhl (iFOBT) wählen, der im Alter von 50 bis 54 Jahren jedes Jahr und dann alle 2 Jahre angeboten wurde. Frauen konnten 2 Koloskopien im Abstand von 10 Jahren ab einem Alter von 55 Jahren in Anspruch nehmen oder sich für den iFOBT entscheiden, der im Alter von 50 bis 54 Jahren jedes Jahr und dann alle 2 Jahre angeboten wurde. Zum 01.04.2025 wurde der Leistungsanspruch vereinheitlicht [7,8]: Ab diesem Zeitpunkt haben Männer und Frauen ab einem Alter von 50 Jahren die Wahl zwischen einer Früherkennung mittels 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. Nach Durchführung einer Koloskopie besteht auch auf eine Früherkennung mittels iFOBT erst nach 10 Jahren wieder ein Anspruch. 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 Darmkrebsscreening 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 Darmkrebsscreening 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 Darmkrebsscreening 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 Darmkrebsscreenings mittels Koloskopie oder immunologischen Tests auf okkultes Blut im Stuhl im Vergleich zu keinem Darmkrebsscreening bei Personen unter 50 Jahren (Fragestellung 1: Überprüfung der unteren Altersgrenze),

- die Nutzenbewertung eines Darmkrebsscreenings 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 Jahren

im Vergleich zum derzeitigen Darmkrebsscreening mittels Koloskopie mit maximal 2 Untersuchungen im Abstand von 10 Jahren bei Personen ab 45 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 Methoden

#### 3.1 Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung beinhaltete 2 Fragestellungen:

Fragestellung 1 bezog sich auf die Überprüfung der unteren Altersgrenze im KRK-Screening hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Die Zielpopulation in Fragestellung 1 bildeten Personen unter 50 Jahren ohne Verdacht auf Darmkrebs und ohne spezifisch erhöhtes Darmkrebsrisiko. Die Prüfintervention bildete ein Darmkrebsscreening mittels Koloskopie oder iFOBT, ggf. mittels Sigmoidoskopie oder gFOBT. Als Vergleichsintervention galt die derzeitige Strategie der Darmkrebsfrüherkennung mittels Koloskopie oder iFOBT (kein Darmkrebsscreening bei Personen unter 50 Jahren; Darmkrebsfrüherkennung ab dem Alter von 50 Jahren).

Fragestellung 2 bezog sich auf die Überprüfung von Abstand und Anzahl der Koloskopien im KRK-Screening hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Die Zielpopulation in Fragestellung 2 bildeten Personen ab 45 Jahren ohne Verdacht auf Darmkrebs und ohne spezifisch erhöhtes Darmkrebsrisiko. Die Prüfintervention bildeten jeweils hinsichtlich Abstand und Anzahl modifizierte Strategien der Darmkrebsfrüherkennung mittels Koloskopie (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). Als Vergleichsintervention galt die derzeitige Strategie der Darmkrebsfrüherkennung mittels Koloskopie mit der maximal möglichen Anzahl von 2 Koloskopien im Abstand von mindestens 10 Jahren.

Für die Untersuchung wurden in beiden Fragestellungen folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität (Gesamtmortalität und darmkrebsspezifische 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

In beiden Fragestellungen waren ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), quasirandomisierte kontrollierte Studien und prospektive vergleichende Kohortenstudien mit aktiver Gruppenzuteilung für den Einschluss in die Nutzenbewertung vorgesehen. Sofern in Fragestellung 1 Studien zur Sigmoidoskopie bzw. zum gFOBT herangezogen werden sollten, hätte sich dies auf RCTs beschränkt. Voraussetzung für einen Studieneinschluss war

außerdem, dass von einer Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem ausgegangen werden konnte sowie eine Mindeststudiengröße von 1000 eingeschlossenen Personen pro Studienarm. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

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

Es wurde geprüft, ob mindestens 1 hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage verwendet werden kann (im Folgenden: Basis-SÜ).

Lag eine solche Basis-SÜ vor, erfolgte in einem 2. Schritt eine ergänzende Suche nach Studien für den Zeitraum, der nicht durch die Basis-SÜ abgedeckt war. Andernfalls erfolgte die Suche nach Studien ohne Einschränkung des Zeitraums.

Die systematische Literaturrecherche nach Studien wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, die G-BA- und IQWiG-Website, die Sichtung von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten, aus Anhörungsverfahren zur Verfügung gestellte Dokumente und Autorenanfragen.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Die Datenextraktion sollte in standardisierte Tabellen erfolgen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit sollten endpunktübergreifende und endpunktspezifische Kriterien des Verzerrungspotenzials bewertet und das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig oder hoch eingestuft werden. Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollten nach Endpunkten geordnet beschrieben werden.

Über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus sollten Metaanalysen und Sensitivitätsanalysen durchgeführt sowie Effektmodifikatoren untersucht werden, sofern die methodischen Voraussetzungen erfüllt waren.

Für jeden Endpunkt sollte eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens oder (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen werden: Es lag entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der

letzte Fall trat ein, wenn keine Daten vorlagen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zuließen. In diesem Fall wurde die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Abschließend sollte eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens und Schadens erfolgen.

### **3.2 Modellierung**

#### ***Anlass und Zielsetzung der entscheidungsanalytischen Modellierung***

Ein entscheidungsanalytisches Modell dient in dem hier vorliegenden Kontext der systematischen, expliziten und quantitativen Evaluation von möglichen Screeningstrategien. Durch eine Synthese von Evidenz aus verschiedenen Datenquellen und eine Berücksichtigung multipler Zielparameter (Endpunkte) kann ein entscheidungsanalytisches Modell basierend auf der verfügbaren Evidenz die „optimale“ Screeningstrategie aus unterschiedlichen Perspektiven (z. B. Kostenträger) für einen variabel vorgegebenen Zeithorizont identifizieren.

Gegenstand von Fragestellung 2 waren sehr spezifische Variationen hinsichtlich des Abstands und der Anzahl der Koloskopien in Kombination mit einer bestimmten Altersuntergrenze im KRK-Screening, die verglichen werden sollten mit der ihrerseits sehr spezifischen derzeitigen Strategie der Darmkrebsfrüherkennung in Deutschland. Die hochgradige Spezifität und die Anzahl der interessierenden Screeningstrategien gaben Anlass zu der Erwartung, dass in der Nutzenbewertung nicht zu allen Variationen Evidenz vorhanden sein würde. Da eine entscheidungsanalytische Modellierung die gleichzeitige Simulation mehrerer Strategien erlaubt, wurde von vorherein eine ergänzend zur Nutzenbewertung durchgeführte Modellierung vorgesehen. 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 entscheidungsanalytischen Modellierungen jedoch ihre Bedeutung als mögliche zusätzliche Informationsquelle für die auf Basis dieses Berichts zu treffenden Entscheidungen.

#### ***Zustands-Übergangsmodell (Markov Modell)***

Für die Beantwortung der Fragestellungen wurde ein Markov-Zustands-Übergangsmodell entwickelt, programmiert und kalibriert, das die Entwicklung von Darmkrebs aus Vorstufen simuliert. Das Modell orientiert sich an einem bestehenden, qualitativ hochwertigen und für Österreich bereits kalibrierten Markov-Modell [16]. Die in der Publikation enthaltenden Daten für die Modellinputparameter wurden einer Prüfung unterzogen und ggf. durch aktuellere, für

Deutschland zutreffendere (d. h. extern validere) Daten oder Daten mit geringerer Gefahr für systematische Verzerrung ausgetauscht. Es wurden epidemiologische Daten beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) abgefragt sowie klinische Daten aus internationalen Studien zur Testgüte (Sensitivität und Spezifität) der Koloskopie und des iFOBT sowie zu unerwünschten Ereignissen der Koloskopie recherchiert und herangezogen.

## Evaluierte Strategien

Tabelle 1: Übersicht über die modellierten Strategien

Symbol/ Farbe	Strategie	Status / Einsatzzweck der Strategie
✕	Kein organisiertes Screening (kein Screening)	
	<b>iFOBT-basierte Strategien</b>	Prüfstrategien in Fragestellung 1
■	iFOBT alle 2 Jahre, ab 35 Jahren (iFOBT [2J, ab 35])	
●	iFOBT alle 2 Jahre, ab 40 Jahren (iFOBT [2J, ab 40])	
◊	iFOBT alle 2 Jahre, ab 45 Jahren (iFOBT [2J, ab 45])	
□	iFOBT alle 3 Jahre, ab 35 Jahren (iFOBT [3J, ab 35])	
	<b>Koloskopiebasierte Strategien</b>	
▲	Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 40 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [10J, 40, 50 und 60])	
◊	Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [10J, 45 und 55])	
■	Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 4 Koloskopien (Koloskopie [10J, 45, 55, 65 und 75])	
▲	Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 35 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [15J, 35, 50 und 65])	
◆	Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 40 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [15J, 40, 55 und 70])	
◆	Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [10J, 45, 55 und 65])	Prüfstrategien in Fragestellung 2
○	Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [15J, 45 und 60])	
●	Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [15J, 45, 60 und 75])	
□	Koloskopie alle 20 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [20J, 45 und 65])	
	<b>iFOBT-basierte Strategien</b>	ergänzende Prüfstrategien
■	iFOBT jedes Jahr im Alter ab 50 Jahren (iFOBT [1J ab 50])	
	<b>Koloskopiebasierte Strategien</b>	
●	Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [10J, 50, 60 und 70])	
□	Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [15J, 50 und 65])	
■	Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [15J, 50, 65 und 80])	
iFOBT: immunologischer Stuhltest auf okkultes Blut; J: Jahre		

## Analyse

Die wesentlichen Endpunkte der Modellierung sind verbleibende Restlebenserwartung ab dem 35. Lebensjahr, vermiedene Darmkrebsfälle und Anzahl an Koloskopien (bestehend aus



Früherkennungs-, Abklärungs-, Surveillance- und Indikationskoloskopien), Anzahl an positiven (des iFOBT sowie der Koloskopie) bzw. falsch-positiven (des iFOBT) Testergebnissen sowie Anzahl an unerwünschten Ereignissen der Koloskopie. Die Basisfallanalysen wurden für eine Kohorte von Männern bzw. Frauen mit einer regelmäßigen und vollständigen Teilnahme am Screening (100 % Teilnahme) und vollständigen Compliance bei Abklärung von positiven Befunden und Surveillance durchgeführt.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Nutzenbewertung**

#### **4.1.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

In Fragestellung 1 wurde 1 systematische Übersicht als Basis-SÜ zum Zweck der Identifizierung von Primärstudien berücksichtigt. In Fragestellung 2 wurde keine systematische Übersicht als Basis-SÜ zum Zweck der Identifizierung von Primärstudien berücksichtigt.

Die Informationsbeschaffung ergab keine für die Fragestellungen relevanten Studien. Es wurden keine geplanten oder laufenden Studien identifiziert. Des Weiteren wurde 1 Studie mit unklarem Status identifiziert. Die letzte Suche fand am 13.02.2025 statt.

#### **4.1.2 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse**

Zu keiner der beiden Fragestellungen wurden relevante Studien identifiziert.

Im Rahmen von Fragestellung 1 liegt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer Darmkrebsfrüherkennung bei Personen unter 50 Jahren ohne Verdacht auf Darmkrebs und ohne spezifisch erhöhtes Darmkrebsrisiko vor.

Bezüglich der in Abschnitt 4.1.1 genannten (und in Abschnitt A4.1.4 beschriebenen) Studie zur Überprüfung der unteren Altersgrenze mit unklarem Status bleibt unklar, ob die Studie fortgeführt wurde und ob in absehbarer Zeit mit einer Publikation von Ergebnissen zu rechnen ist.

Im Rahmen von Fragestellung 2 liegt für keine der zu evaluierenden Strategien ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden bei Personen von mindestens 45 Jahren ohne Verdacht auf Darmkrebs und ohne spezifisch erhöhtes Darmkrebsrisiko vor.

Insgesamt wurden keine Studien identifiziert, von denen in Zukunft relevante Ergebnisse zu einer der beiden Fragestellungen zu erwarten sind.

### **4.2 Modellierung**

Zusätzlich zur Nutzenbewertung erfolgte im Kontext beider Fragestellungen eine entscheidungsanalytische Modellierung (siehe Abschnitt 3.2).

#### **Mortalität und vermiedene Ereignisse**

Im Vergleich zu keinem Screening zeigte ein Darmkrebsscreening erhöhte Werte im Hinblick auf die durchschnittliche Restlebenserwartung ab dem 35. Lebensjahr bei Männern; um 2,16 bis 3,36 Monate (0,18 bis 0,28 Jahre) bei den iFOBT-basierten Strategien und um 4,44 bis 5,76 Monate (0,37 bis 0,48 Jahre) bei den koloskopiebasierten Strategien. Bei Frauen liegt die Erhöhung der verbleibenden Restlebenserwartung ab dem 35. Lebensjahr bei 1,68 bis 2,52

Monaten (0,14 bis 0,21 Jahren) für iFOBT-basierte Strategien bzw. 2,88 bis 3,6 Monate (0,24 bis 0,30 Jahren) für koloskopiebasierte Strategien.

Bei den iFOBT-basierten Strategien zeigt ein iFOBT jedes Jahr im Alter ab 50 Jahren (iFOBT [1J ab 50]) für Männer und Frauen die höchsten Werte im Hinblick auf die verbleibende Restlebenserwartung ab dem 35. Lebensjahr und den vermiedenen Darmkrebstodesfälle als ergänzende Prüfstrategie gegenüber keinem Screening.

Bei den koloskopiebasierten Strategien zeigen mit Blick auf die durchschnittliche Restlebenserwartung ab dem 35. Lebensjahr folgende Prüfstrategien in Fragestellung 1 die höchsten Werte im Vergleich zu keinem Screening:

- eine Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 35 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [15J, 35, 50 und 65]),
- eine Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 40 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [15J, 40, 55 und 70]) und
- eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 4 Koloskopien (Koloskopie [10J, 45, 55, 65 und 75])

Für die zuletzt genannte koloskopiebasierte Strategie zeigte sich zudem der höchste Wert an vermiedenen Darmkrebsfällen.

Bei Frauen ist bei all diesen Endpunkten eine

- Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 4 Koloskopien (Koloskopie [10J, 45, 55, 65 und 75])

überlegen.

### **Unerwünschte Ereignisse und positive Testergebnisse**

Die Früherkennungsuntersuchung kann auch mit negativen Aspekten assoziiert sein, wie z. B. mögliche psychologische Auswirkungen durch positive bzw. falsch-positive Screeningbefunde oder unerwünschte Ereignisse einer Koloskopie. Die Modellierung zeigt, dass diese mit der Screeningintensität zunehmen. Dies äußert sich, bei einer Durchführung des iFOBT innerhalb von kürzeren Intervallen oder dem Herabsetzen der Altersuntergrenze und bei der Koloskopie insbesondere mit einer Erhöhung der maximal möglichen Anzahl an Koloskopien.

Ein iFOBT jedes Jahr im Alter ab 50 Jahren (iFOBT [1J ab 50]) zeigt für Männer bzw. Frauen die jeweils höchsten Werte an positiven (2356 bzw. 2307) bzw. falsch-positiven (667 bzw. 865) Testergebnissen pro 1000 Personen sowie an interventionspflichtigen unerwünschten Ereignissen der Koloskopie (schwere Blutungen + Perforationen: 4,67 bzw. 4,61) im Vergleich

mit den übrigen Strategien. Darunter wurden solche unerwünschten Ereignisse angesehen, die eine medizinische Behandlung erforderlich machen (z. B. schwere Blutungen und Perforationen).

Bei folgenden koloskopiebasierten Prüfstrategien in Fragestellung 1 zeigen sich im Vergleich mit den übrigen Strategien sowohl für Männer als auch für Frauen die höchsten Werte pro 1000 Personen an interventionspflichtigen unerwünschten Ereignissen:

- eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 4 Koloskopien (Koloskopie [10J, 45, 55, 65 und 75]) mit 7,59 bzw. 8,06,
- eine Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 35 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [15J, 35, 50 und 65]) mit 6,96 bzw. 7,02 und
- eine Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 40 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [15J, 40, 55 und 70]) mit 6,72 bzw. 6,90.

Die höchste Anzahl an positiven Testergebnissen pro 1000 Personen werden durch

- eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 4 Koloskopien (Koloskopie [10J, 45, 55, 65 und 75]) (Prüfstrategie in Fragestellung 1) mit 689 bzw. 573,
- eine Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [15J, 45, 60 und 75]) (Prüfstrategie in Fragestellung 2) mit 630 bzw. 534 und
- eine Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [15J, 50, 65 und 80]) (ergänzende Prüfstrategie) mit 634 bzw. 550

verursacht.

### **Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze**

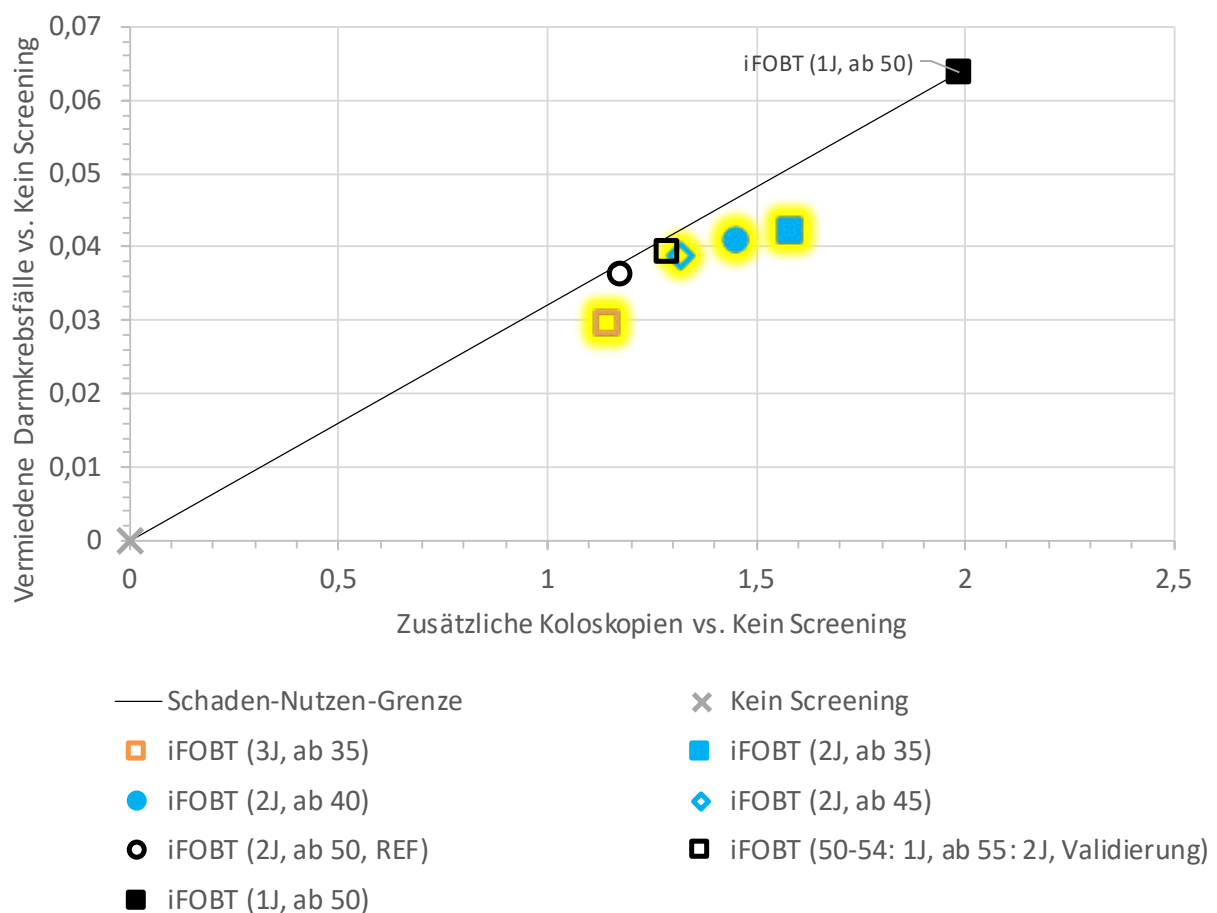
Im Folgenden werden in den Schaden-Nutzen-Diagrammen die Begriffe „Nutzen“ und „Schaden“ anders als in der Nutzenbewertung, aber konform zur Begriffsverwendung im Bereich der entscheidungsanalytischen Modellierung eingesetzt. Dies dient lediglich der Beschreibung im Sinne von negativen („Schaden“) und positiven Endpunkten („Nutzen“) und soll nicht als Nutzensaussage interpretiert werden.

Es wurden Durchschnittswerte zu Vor- und Nachteilen für jede der Screeningstrategien berechnet, wobei der Nachteil über den Endpunkt Anzahl der Koloskopien (bestehend aus Früherkennungs-, Abklärungs-, Surveillance- und Indikationskoloskopien) als Maß für den Ressourcenaufwand und die Vorteile über die Endpunkte 1) Anzahl an vermiedenen Darmkrebsfällen und 2) Lebensjahre ausgedrückt werden. Das Verhältnis der zusätzlichen Koloskopien für 1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall bzw. 1 gewonnenes Lebensjahr stellt ein wesentliches Ergebnis der Modellierung dar. Zur Berechnung wird die Differenz der

Gesamtkoloskopien (inkrementelle Koloskopien) durch z. B. die Differenz der vermiedenen Darmkrebsfälle (inkrementelle vermiedene Darmkrebsfälle) zweier Screeningalternativen dividiert, wobei der Vergleich schrittweise zur nächstbesten Alternative erfolgt. Im Folgenden werden nur die gegenüber anderen Strategien überlegenen Strategien beschrieben, während die übrigen Strategien als unterlegen (dominiert, d. h. z. B. höhere Anzahl an Koloskopien und geringere positive Effektivität im Sinne von mehr gewonnenen Lebensjahren oder vermiedenen Darmkrebsfällen) anzusehen sind. Es kann somit auch mehr als eine Strategie als überlegen gegenüber anderen Strategien angesehen werden.

### iFOBT-basierte Strategien

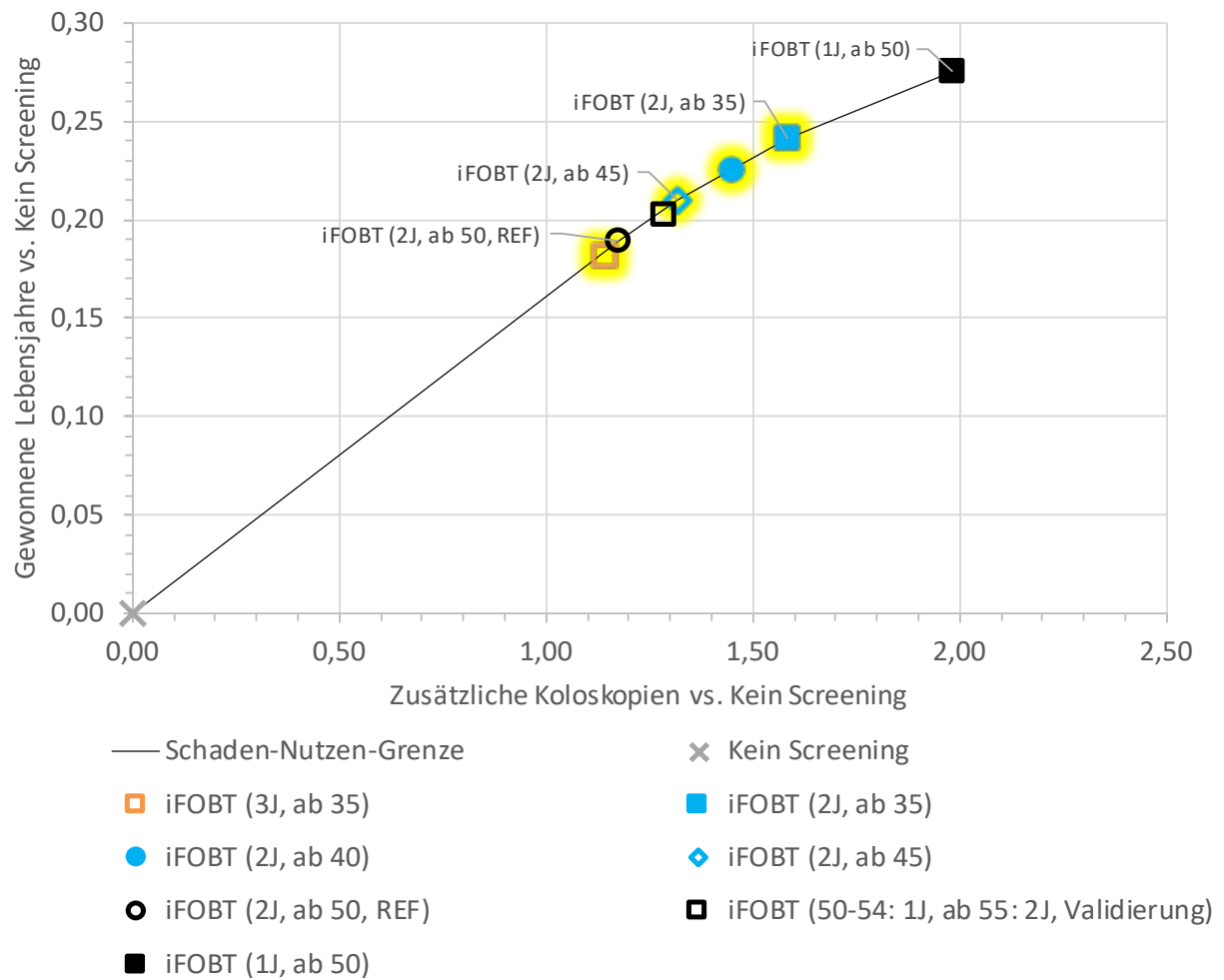
Es folgen die Effizienzgrenzendigramme zu den iFOBT-basierten Strategien.



iFOBT: immunologischer Test auf okkultes Blut im Stuhl; J: Jahre; REF: Referenz

Gelbe Schattierungen kennzeichnen Prüfstrategien der Fragestellung 1.

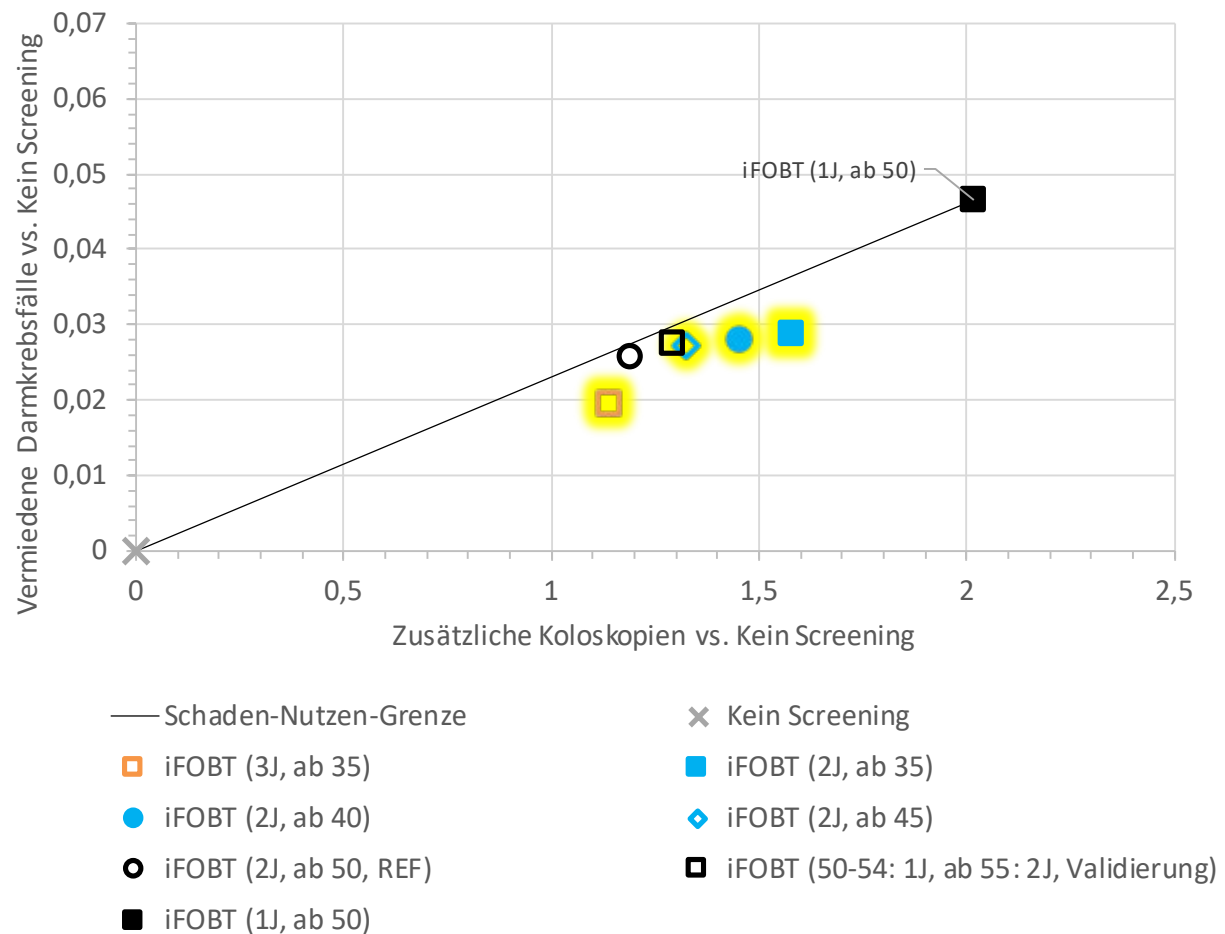
Abbildung 1: Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze zusätzliche Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl Koloskopien pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Männern



iFOBT: immunologischer Test auf okkultes Blut im Stuhl; J: Jahre; REF: Referenz

Gelbe Schattierungen kennzeichnen Prüfstrategien der Fragestellung 1.

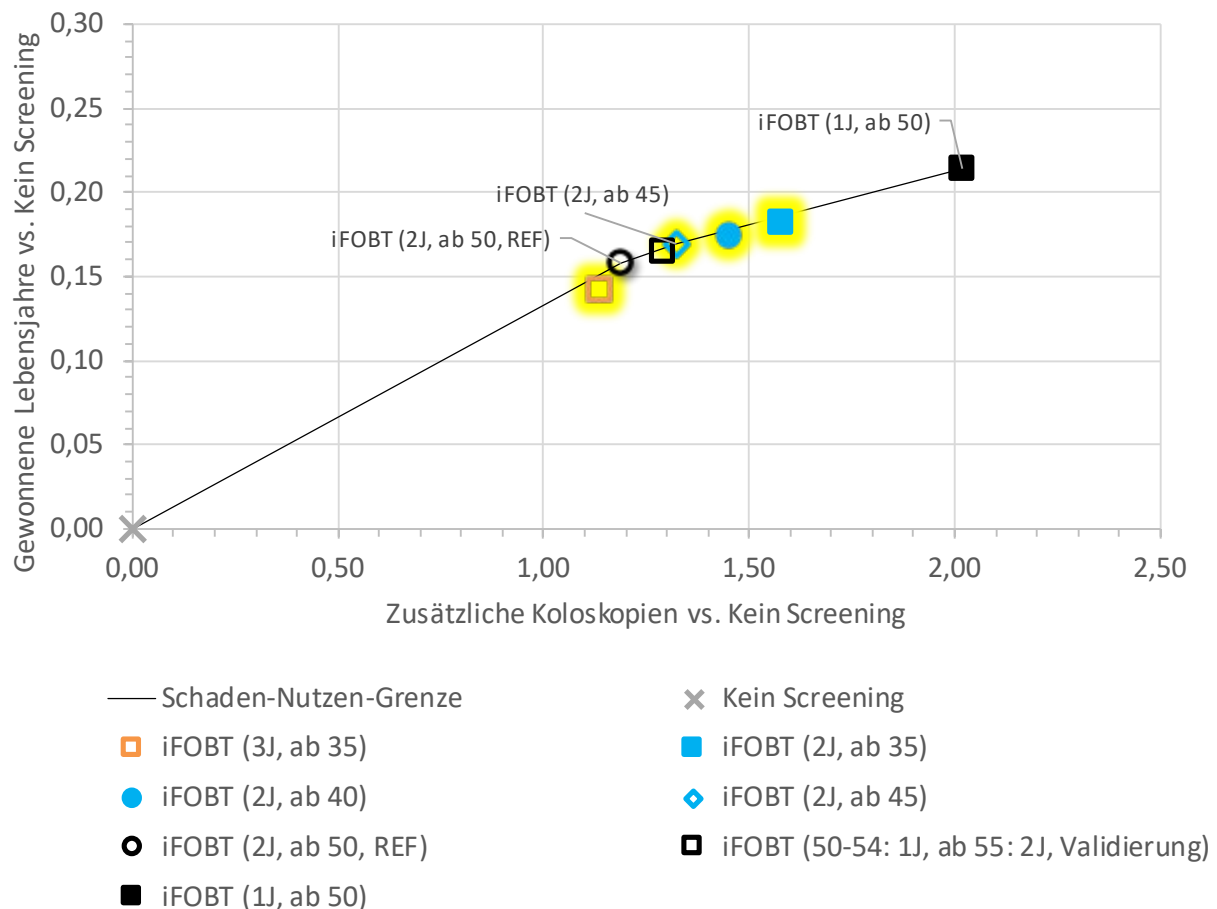
**Abbildung 2: Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze zusätzliche Anzahl gewonnene Lebensjahre pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl Koloskopien pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Männern**



iFOBT: immunologischer Test auf okkultes Blut im Stuhl; J: Jahre; REF: Referenz

Gelbe Schattierungen kennzeichnen Prüfstrategien der Fragestellung 1.

**Abbildung 3: Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze zusätzliche Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl Koloskopien pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Frauen**



iFOBT: immunologischer Test auf okkultes Blut im Stuhl; J: Jahre; REF: Referenz

Gelbe Schattierungen kennzeichnen Prüfstrategien der Fragestellung 1.

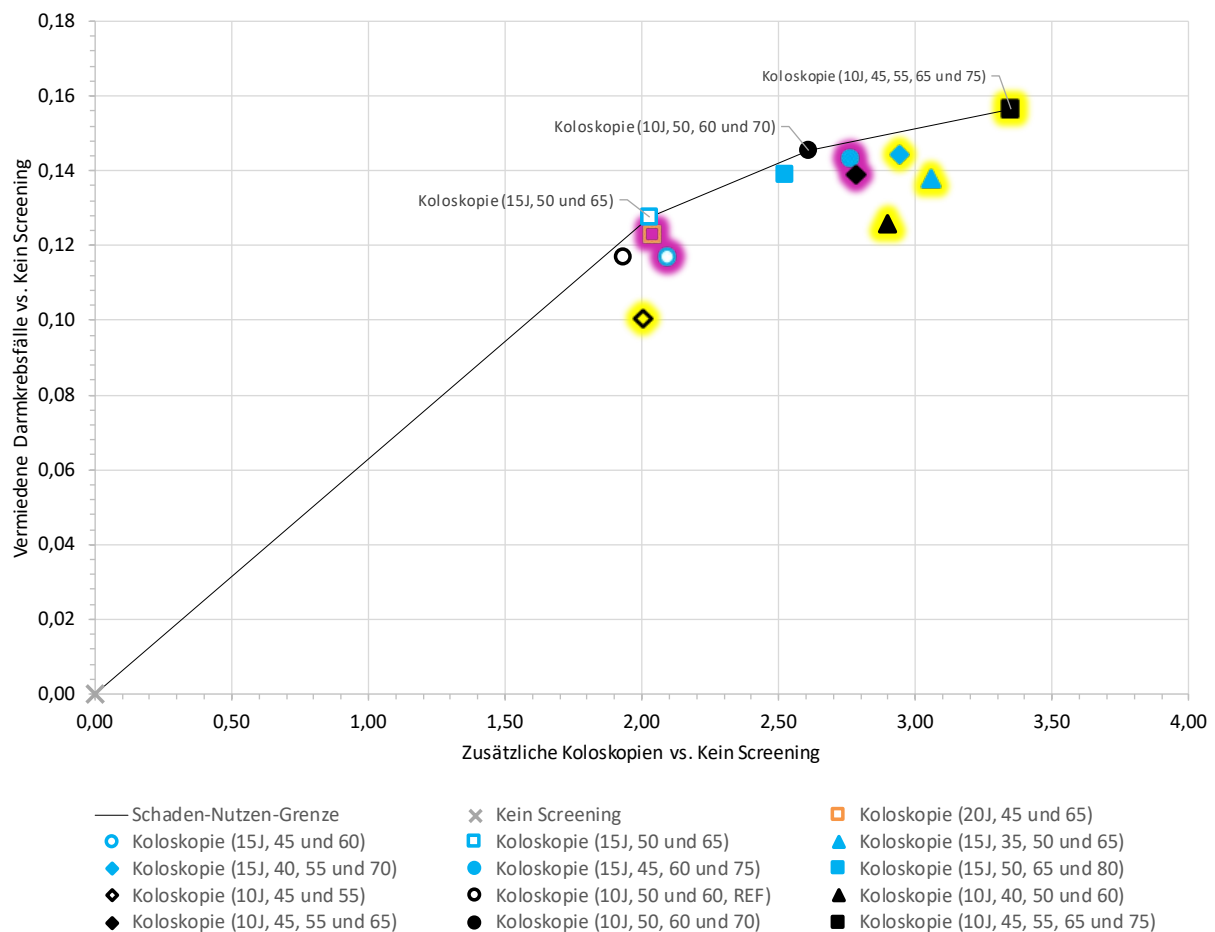
**Abbildung 4: Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze zusätzliche Anzahl gewonnene Lebensjahre pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl Koloskopien pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Frauen**

Bei den iFOBT-basierten Strategien ist im Hinblick auf beide Endpunkte ein iFOBT jedes Jahr im Alter ab 50 Jahren (iFOBT [1J ab 50]) bei Männern und Frauen im Vergleich zu keinem Screening überlegen (siehe Abbildung 1, Abbildung 2, Abbildung 3 und Abbildung 4). Bei Männern ergeben sich entsprechend 31 zusätzliche Koloskopien pro zusätzlich vermiedenem Darmkrebsfall, bei Frauen 43. In Bezug auf gewonnene Lebensjahre ergeben sich für den iFOBT jedes Jahr im Alter ab 50 Jahren (iFOBT [1J ab 50]) im Vergleich zur nächstbesten Alternative 12 zusätzliche Koloskopien pro gewonnenem Lebensjahr bei Männern und 16 bei Frauen. Zusätzlich ist das aktuelle iFOBT-basierte Screening (iFOBT [2J, ab 50, REF]) im Hinblick auf gewonnene Lebensjahre bei Männern und Frauen im Vergleich zu keinem Screening überlegen (siehe Abbildung 2 und Abbildung 4). Es ergeben sich bei Männern 6 zusätzliche Koloskopien pro gewonnenem Lebensjahr und 7 bei Frauen.



### Koloskopiebasierte Strategien

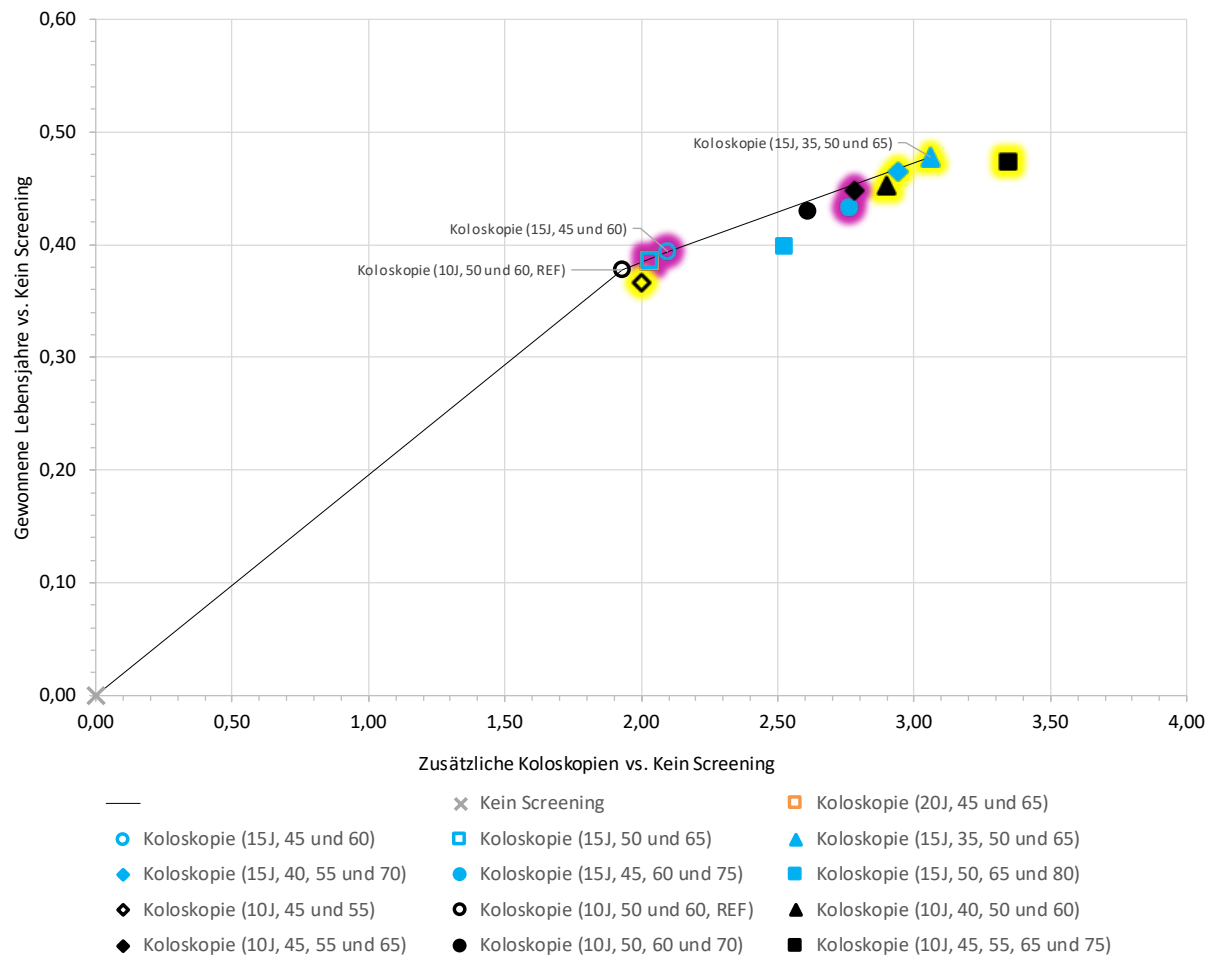
Es folgen die Effizienzgrenzendigramme zu den koloskopiebasierten Strategien.



J: Jahre; REF: Referenz

Gelbe Schattierungen kennzeichnen Prüfstrategien der Fragestellung 1, Magenta Prüfstrategien der Fragestellung 2.

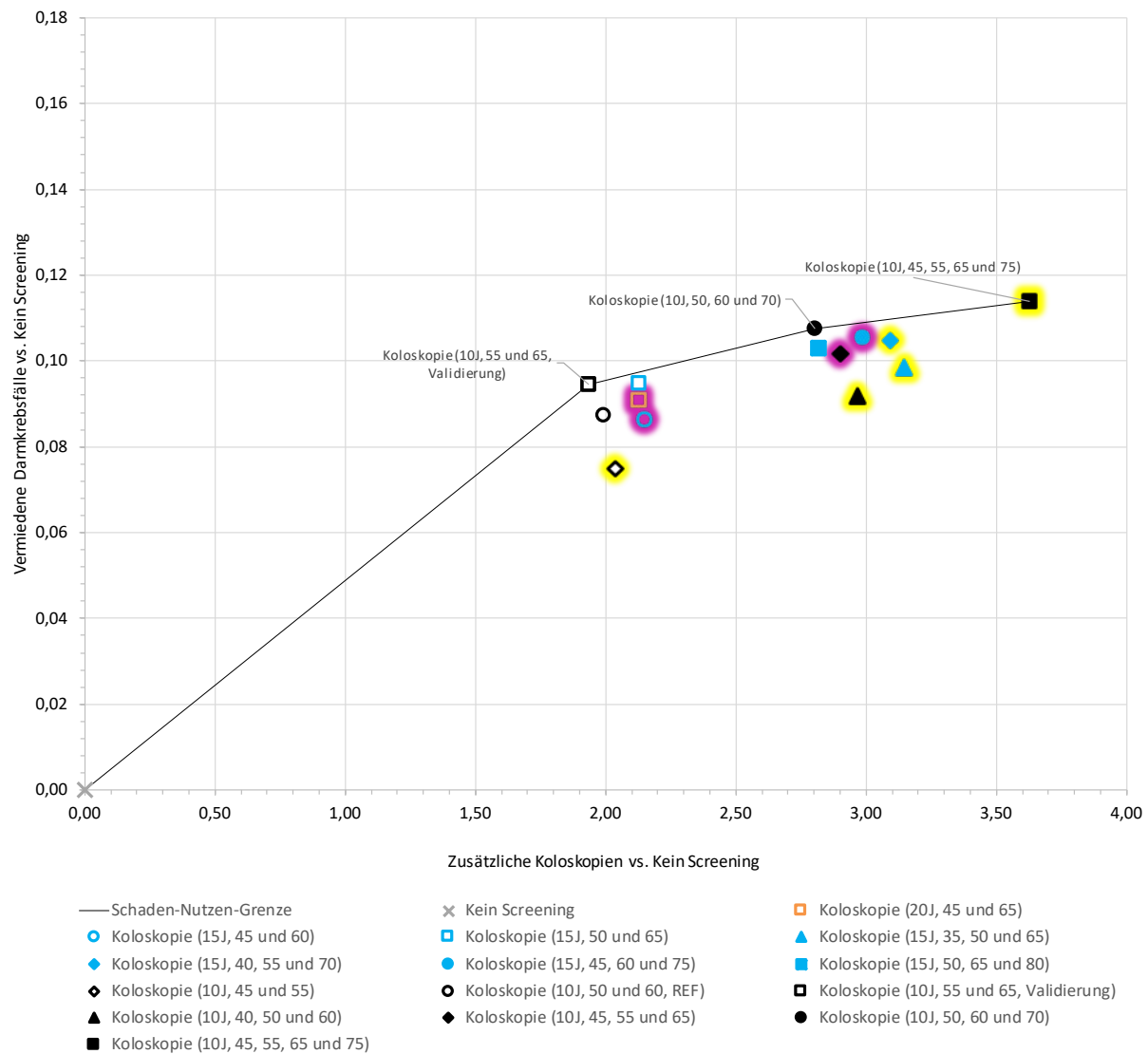
Abbildung 5: Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze zusätzliche Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl Koloskopien pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Männern



J: Jahre; REF: Referenz

Gelbe Schattierungen kennzeichnen Prüfstrategien der Fragestellung 1, Magenta Prüfstrategien der Fragestellung 2.

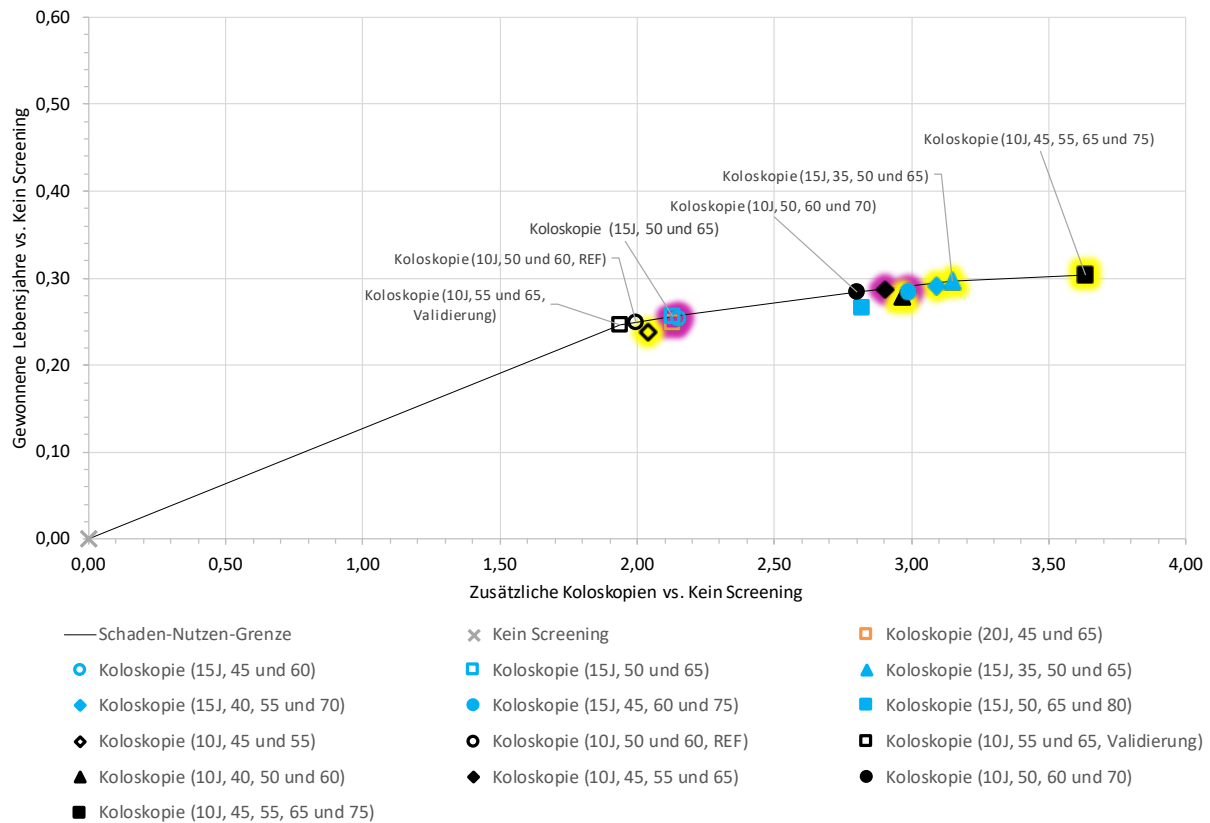
Abbildung 6: Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze zusätzliche Anzahl an Lebensjahren pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl Koloskopien pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Männern



J: Jahre; REF: Referenz

Gelbe Schattierungen kennzeichnen Prüfstrategien der Fragestellung 1, Magenta Prüfstrategien der Fragestellung 2.

Abbildung 7: Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze zusätzliche Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl Koloskopien pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Frauen



J: Jahre; REF: Referenz

Gelbe Schattierungen kennzeichnen Prüfstrategien der Fragestellung 1, Magenta Prüfstrategien der Fragestellung 2.

Abbildung 8: Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze zusätzliche Anzahl an Lebensjahren pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl Koloskopien pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Frauen

Bei den koloskopiebasierten Strategien sind bei Betrachtung der vermiedenen Darmkrebsfälle bei Männern

- eine Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [15J, 50 und 65]),
- eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [10J, 50, 60 und 70]) und
- eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 4 Koloskopien (Koloskopie [10J, 45, 55, 65 und 75])

den anderen Strategien überlegen (siehe Abbildung 5). Es ergeben sich entsprechend im Vergleich zur nächstbesten Alternative 16, 32 und 67 zusätzliche Koloskopien pro zusätzlich vermiedenem Darmkrebsfall.

Werden gewonnene Lebensjahre betrachtet, sind bei Männern

- die aktuelle Referenzstrategie (eine Koloskopie mit 50 und 60 mit 10-jährigem Intervall) (Koloskopie [10J, 50 und 60, REF und Validierung]),
- eine Koloskopie im Alter von 45 und 60 mit 15-jährigem Intervall (Koloskopie [15J, 45 und 60]) und
- eine Koloskopie im Alter von 35, 50 und 65 mit 15-jährigem Intervall (Koloskopie [15J, 35, 50 und 65])

überlegen (siehe Abbildung 6).

Es ergeben sich bei Männern im Vergleich zur nächstbesten Alternative 5, 10 und 11 zusätzliche Koloskopien pro gewonnenem Lebensjahr.

Bei Frauen sind bei der Betrachtung der vermiedenen Darmkrebsfälle

- eine Koloskopie im Alter von 55 und 65 Jahren mit 10-jährigem Intervall (Koloskopie [10J, 55 und 65, Validierung]) sowie
- eine Koloskopie im Alter von 50, 60 und 70 mit 10-jährigem Intervall (Koloskopie [10J, 50, 60 und 70]) und gleichermaßen
- eine Koloskopie im Alter von 45, 55, 65 und 75 Jahren mit 10-jährigem Intervall (Koloskopie [10J, 45, 55, 65 und 75])

überlegen (siehe Abbildung 7).

Es ergeben sich bei Frauen entsprechend im Vergleich zur nächstbesten Alternative 20, 67 und 128 zusätzliche Koloskopien pro zusätzlich vermiedenem Darmkrebsfall.

Genau dieselben Strategien sind auch bei Betrachtung der gewonnenen Lebensjahre bei Frauen überlegen (siehe Abbildung 8). Die entsprechenden Werte sind hier 8, 23 und 63 zusätzlichen Koloskopien pro gewonnenem Lebensjahr. Zusätzlich sind

- die aktuelle Referenzstrategie (Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 2 Koloskopien; Koloskopie [10J, 50 und 60, REF]) und
- eine Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 35 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [15J, 35, 50 und 65]),

entsprechend 19 und 29 zusätzlichen Koloskopien pro gewonnenem Lebensjahr gegenüber der nächstbesten Strategie überlegen.

## 5 Fazit

### ***Nutzenbewertung***

Zu keiner der beiden Fragestellungen wurden im Rahmen der Nutzenbewertung relevante Studien identifiziert. Es ist also unbelegt, ob Personen unter 50 Jahren ohne Verdacht auf Darmkrebs und ohne spezifisch erhöhtes Darmkrebsrisiko von einer Darmkrebsfrüherkennung profitieren können. Ebenso bleibt unbelegt, ob Personen ab 45 Jahren ohne Verdacht auf Darmkrebs und ohne spezifisch erhöhtes Darmkrebsrisiko von einem hinsichtlich der Anzahl und des Intervalls modifizierten Koloskopie-Screeningangebot profitieren. Insgesamt lässt sich deshalb mangels direkter Evidenz kein Nutzen ableiten.

### ***Modellierung***

Zusätzlich zur Nutzenbewertung wurde daher eine entscheidungsanalytische Modellierung durchgeführt, um Informationen über unterschiedliche Varianten einer Darmkrebsfrüherkennung zu erhalten. Es ist zu beachten, dass sich diese Ergebnisse auf das Szenario einer perfekten Teilnahme (100 %) beziehen und nur für diese Annahme gelten.

Die wesentlichen Ergebnisse der Modellierung stellen das Verhältnis der zusätzlichen Koloskopien (Nachteil) für 1 zusätzlichen vermiedenen Darmkrebsfall und zudem für 1 gewonnenes Lebensjahr (jeweils Vorteile) dar. Diese errechnen sich als Differenz der Gesamtkoloskopien (inkrementelle Koloskopien) geteilt durch die Differenz des jeweiligen Endpunkts (inkrementelle vermiedene Darmkrebsfälle bzw. gewonnene Lebensjahre) im Vergleich zu einer anderen Screeningstrategie. Strategien, die im Vergleich zu anderen Strategien zugleich mit weniger Koloskopien und mit mehr vermiedenen Darmkrebsfällen bzw. mehr gewonnenen Lebensjahren einhergehen, liegen auf der sog. Effizienzgrenze.

Aus der Position der einzelnen Strategien auf der Effizienzgrenze lassen sich folgende Aussagen ableiten. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass eine Empfehlung konkreter Screeningstrategien auf Basis der Modellierungsergebnisse die Festlegung eines Schwellenwerts für ein akzeptables Verhältnis (z. B. Anzahl an zusätzlichen Koloskopien pro 1 gewonnen Lebensjahr) bedarf. Eine solche wäre mit einer Werteentscheidung verbunden und wird daher im vorliegenden Bericht nicht vorgenommen.

Für die Früherkennung mittels immunologischen Tests auf okkultes Blut im Stuhl wäre beispielsweise eine Strategie mit zwei-jährlichen Tests ab dem 45., statt bislang dem 50. Lebensjahr potenziell von Vorteil. Bei einer Verkürzung des Intervalls auf einen jährlich durchgeführten immunologischen Test auf okkultes Blut im Stuhl zeigt sich in der Modellierung eine zusätzliche Effektivitätssteigerung im Sinne einer etwas höheren Anzahl an vermiedenen Darmkrebsfällen und gewonnenen Lebensjahren jedoch bei deutlich höherem Koloskopieaufwand.

Für das koloskopiebasierte Screening wäre es tendenziell von größerem Vorteil, die Darmkrebsfrüherkennung über einen längeren Zeitraum durchzuführen als früher mit ihr zu beginnen. Dies könnte unter anderem durch eine Strategie mit 3 statt bislang 2 Koloskopien unter Beibehaltung der jetzigen Altersuntergrenze von 50 Jahren erreicht werden. Falls die in der derzeitigen Darmkrebsfrüherkennung maximal mögliche Anzahl von 2 Koloskopien nicht überschritten werden soll, wäre beispielsweise eine Verlängerung des Intervalls auf 15 Jahre potenziell überlegen. Bei Frauen ist eine Darmkrebsfrüherkennung auch im höheren Lebensalter potenziell von Vorteil, wohingegen bei Männern eher ein früherer Beginn des Screenings im Vergleich zur aktuellen Screeningsituation potenziell von größerem Vorteil ist. Wenn die Altersuntergrenze herabgesetzt werden soll, dann wäre auch eine ab 45 Jahren einsetzende Darmkrebsfrüherkennung eine potenziell vorteilhafte Option (im Vergleich zu niedrigeren unteren Altersuntergrenzen mindestens gleich hohe Effektivität mit zugleich deutlich weniger Koloskopieaufwand). Allerdings wäre gleichzeitig zu einer Herabsenkung der Altersuntergrenze eine Verlängerung des Intervalls auf 20 Jahre oder eine Erhöhung der maximal möglichen Anzahl der Koloskopien vorzunehmen, da sonst der Screeningzeitraum zu kurz ausfiele.

# Details des Berichts

## A1 Projektverlauf

### A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

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 wurden externe Sachverständige eingebunden.

Am 24.02.2025 wurden im Rahmen der Projektbearbeitung Betroffene konsultiert.

Der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 07.04.2025 wurde am 15.04.2025 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 14.05.2025 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Eine Überarbeitung des Berichtsplans war nicht notwendig.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung (bestehend aus konventioneller Nutzenbewertung und zusätzlicher Modellierung). Er wird zur Anhörung gestellt. Im Anschluss an diese Anhörung wird der Abschlussbericht erstellt. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Der Zeitplan für alle Arbeitsschritte der Berichterstellung ist auf der Website des IQWiG unter „Projekte & Ergebnisse“ dargelegt.



## **A2 Methodik gemäß Berichtsplan 1.0**

Die folgenden Abschnitte geben den Wortlaut der Berichtsmethodik aus dem Berichtsplan wieder. Über diese Methodik hinausgehende Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden im Projektverlauf werden in Kapitel A3 erläutert. Im folgenden Text wird an den entsprechenden Stellen auf diesen Abschnitt verwiesen.

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 [17] erstellt. Das entsprechende methodische Vorgehen ist in den Abschnitten A2.1.1 bis A2.1.3 beschrieben. Das methodische Vorgehen bei der entscheidungsanalytischen Modellierung ist in Abschnitt A2.2 beschrieben.

### **A2.1 Nutzenbewertung**

#### **A2.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung**

##### **A2.1.1.1 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].

##### **A2.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

#### **Fragestellung 1: Überprüfung der unteren Altersgrenze**

Die Prüfindervention 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.

**A2.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität (Gesamtmortalität und darmkrebsspezifische 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 A2.2).

**A2.1.1.4 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.

#### **A2.1.1.5 Studiendauer**

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

#### **A2.1.1.6 Publikationssprache**

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

#### **A2.1.1.7 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).

#### **A2.1.1.8 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.

### A2.1.1.9 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 2: 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 A2.1.1.1)	Personen ab 45 Jahren ohne Verdacht auf Darmkrebs oder spezifisch erhöhtes Darmkrebsrisiko (siehe auch Abschnitt A2.1.1.1)
E2	Prüfintervention: Darmkrebsscreening mittels Koloskopie oder iFOBT, ggf. mittels Sigmoidoskopie oder gFOBT (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)	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 A2.1.1.2)
E3	Vergleichsintervention: kein Darmkrebsscreening bei Personen unter 50 Jahren; Darmkrebsfrüherkennung ab dem Alter von 50 Jahren (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)	Vergleichsintervention: Darmkrebsscreening mittels 2 Koloskopien in jeweils etwa 10-jährigem Abstand voneinander (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.1.3 formuliert	
E5	Studientypen: RCTs, quasirandomisierte kontrollierte Studien, prospektive vergleichende Kohortenstudien mit aktiver Gruppenzuteilung; zur Sigmoidoskopie oder zum gFOBT nur RCTs (siehe auch Abschnitt A2.1.1.4)	
E6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch	
E7	Setting: Staaten, bei denen von einer Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem ausgegangen werden kann (siehe auch Abschnitt A2.1.1.7)	
E8	Studiengröße: mindestens 1000 eingeschlossene Personen pro Studienarm (siehe auch Abschnitt A2.1.1.8)	
E9	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>	
a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [18] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [19] oder TREND-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.		
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		

### A2.1.1.10 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.

### **A2.1.2 Informationsbeschaffung**

#### **A2.1.2.1 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 letzte Suche fand am 11.11.2024 statt (zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung / Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A3.1). Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A12.1. 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 A2.1.2.2).

#### **A2.1.2.2 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 A2.1.2.1), 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

#### **A2.1.2.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene**

##### **Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten**

Die Suchen wurden auf das Publikationsdatum ab 2016 eingeschränkt (zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung / Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A3.1). 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 A2.1.2.2).

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.

### **A2.1.2.4 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 2) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

#### **Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen**

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

- Studienregister.

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

### **A2.1.3 Informationsbewertung und -synthese**

#### **A2.1.3.1 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 A2.1.3.3 bis A2.1.3.5 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.

#### **A2.1.3.2 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.

### **A2.1.3.3 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 [22] untersucht. Es wird außerdem untersucht, welche Faktoren eine vorhandene Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.1.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.1.3.5). 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 [23].
- 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  $\tau$  gemäß Lilienthal et al. [24]. 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  $\tau$  [25] und gepoolte Effekte nach

der Methode von DerSimonian-Laird berechnet. Es wird geprüft, ob das Konfidenzintervall nach Knapp-Hartung (ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur) schmaler 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.

#### **A2.1.3.4 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 A2.1.3.6).

#### **A2.1.3.5 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 A2.1.3.6).

#### A2.1.3.6 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 3 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 3: 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		
				konkludente Effekte <sup>a</sup>		
			Metaanalyse statistisch signifikant	Deutlich	mäßig	nein
<b>Qualitative Ergebnis- sicherheit</b>	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 [17]).						

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.

## **A2.2 Modellierung**

### **A2.2.1 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 Abschnitt A2.2.2) und ein passendes (Ausgangs-)Modell als Basis für die Modellierung ausgewählt (siehe Abschnitt A2.2.3). Dieses wird dann für die Fragestellungen und den deutschen Versorgungskontext adaptiert.

### **A2.2.2 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 Abschnitt A13.1. Die Selektion erfolgte durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst. Das ausgewählte Modell wird in Abschnitt A2.2.3 dargestellt.

Folgende Einschlusskriterien wurden für die Modellauswahl herangezogen, siehe Tabelle 4.

Tabelle 4: 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
KRK: kolorektales Karzinom	

### 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 mittels Kalibrierung geschätzt. Für die Kalibrierung der Übergangswahrscheinlichkeiten im Modell werden die altersspezifische Inzidenz in Deutschland sowie die UICC(Union for International Cancer Control)-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 ([26] 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 [27]
- 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.

### **A2.2.3 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 ([16] 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 [16] 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-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 [16] 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  $\geq 10$  mm, Adenome mit (tubulo-)villöser Histologie oder Adenome mit hochgradiger Dysplasie [11].
- Fortgeschrittene Adenome können sich zu invasivem Darmkrebs entwickeln. 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 [33,34]. Ebenfalls werden die vorhandenen Schätzunsicherheiten der Inputparameter im Rahmen der Modellierungsstudie berücksichtigt

bzw. die entsprechenden Auswirkungen analysiert (probabilistische Sensitivitätsanalyse). Eine Modellvalidierung wird anschließend durchgeführt [35].

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.



### **A3 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf**

#### **A3.1 Spezifizierungen im Projektverlauf (Nutzenbewertung)**

##### **Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan 1.0**

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

- Für die fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten (siehe Abschnitt A2.1.2.1) wurde ergänzend zur aktuellen Recherche im Oktober 2024 auf die Ergebnisse einer vorangegangenen Recherche zurückgegriffen.

#### **A3.2 Spezifizierungen im Projektverlauf (Modellierung)**

##### **A3.2.1 Studiendesign**

Die Modellstruktur spiegelt den Krankheitsverlauf sowie die Auswirkungen von Screening- und Abklärungs- sowie Surveillance-Maßnahmen wider und ist in Abbildung 9 dargestellt. Das vorliegende entscheidungsanalytische Modell stellt die natürliche Entwicklung und Progression von Darmkrebs und seiner Vorstufen sowie die Auswirkungen der Früherkennungsuntersuchung (Screening) und Abklärungs- und Surveillance-Algorithmen auf verschiedene Endpunkte dar:

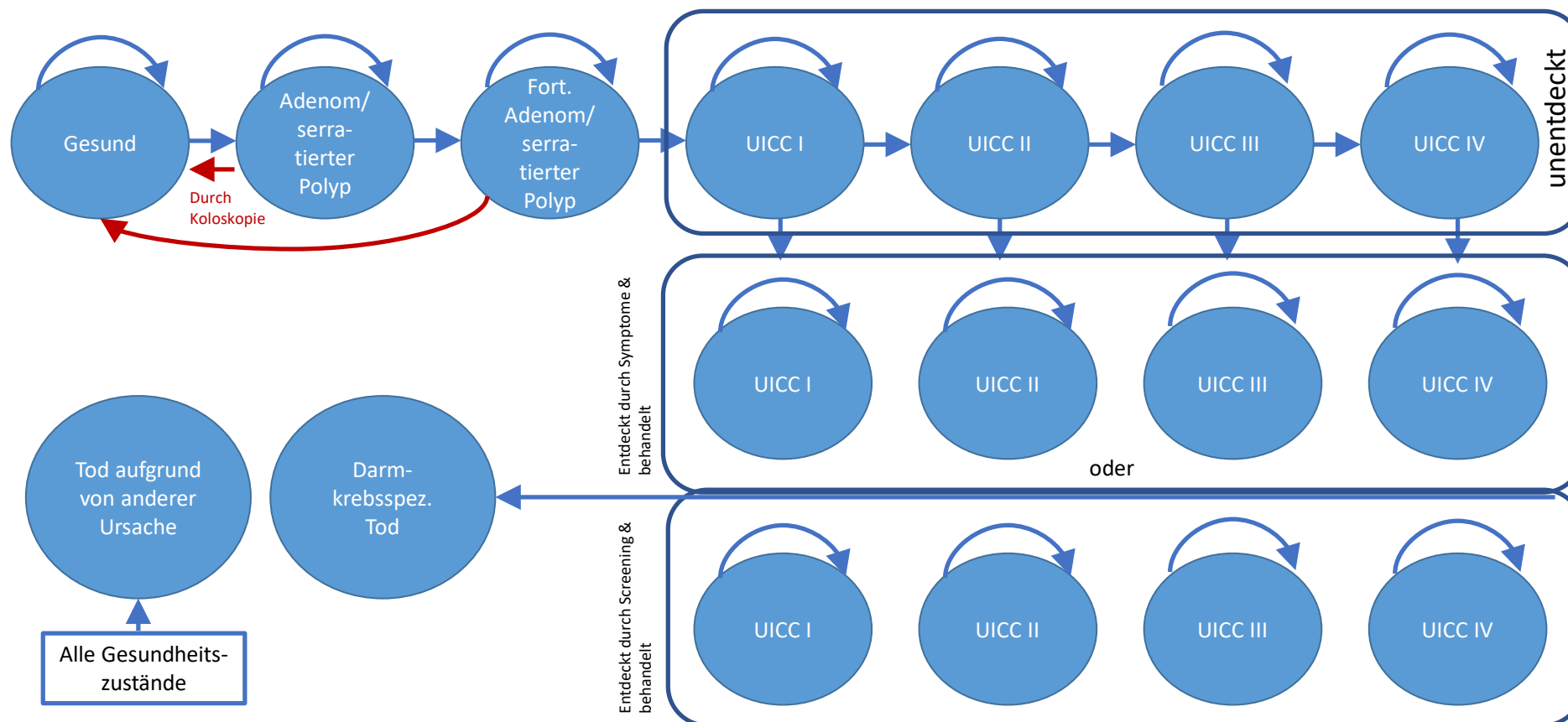
- Im Modell durchläuft eine hypothetische Kohorte von Frauen und Männern ohne Verdacht auf Darmkrebs oder spezifisch erhöhtes Darmkrebsrisiko im Laufe ihres Lebens unterschiedliche Gesundheitszustände (Markov-Zustände), wie beispielsweise einen läsionsfreien Zustand („Gesund“) und verschiedene Stadien der Krebsentstehung sowie darmkrebspezifischen Tod oder Tod aufgrund anderer Ursache als Darmkrebs.
- Der natürliche Verlauf der Entwicklung eines KKR 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  $\geq 10$  mm, Adenoma mit (tubulo-)villöser Histologie und / oder Adenome mit hochgradiger Dysplasie [11]. Fortgeschrittene serratierte Polypen werden für diese Arbeit wie folgt operationalisiert: eine Größe von  $\geq 10$  mm und / oder Dysplasie oder es handelt sich um traditionell serratierte Adenome.
- Fortgeschrittene Adenome oder fortgeschrittene serratierte Polypen können weiter fortschreiten und zu invasivem Darmkrebs werden. Invasiver Darmkrebs wird nach Stadium basierend auf der UICC-Klassifikation unterschieden. Nicht diagnostizierter (d. h. präklinischer) Darmkrebs kann von UICC-Stadium I bis Stadium IV fortschreiten.
- Neben den intervallspezifischen geschlechts-, alters- und stadienspezifischen relativen Überlebenswahrscheinlichkeiten nach einem bestimmten Zeitraum nach Erstdiagnose

von Darmkrebs wird im Modell auch das Versterben aus anderen Gründen auf Basis altersspezifischer Sterbewahrscheinlichkeiten berücksichtigt.

In dem vorliegenden Modell wurden zudem mehrere Annahmen über den Verlauf der Krebserkrankung, Abklärungsuntersuchungen und Behandlung getroffen:

- Das Markov-Modell simuliert eine durchschnittliche Anzahl an Läsionen, sodass nicht die Anzahl an Läsionen bei einer Person als individuelles Merkmal berücksichtigt wird [36]. Die durchschnittliche Anzahl an Läsionen differenziert nicht nach der Entstehungsart (Adenom-Karzinom-Sequenz oder serratierter Karzinogeneseweg) und Lokalisation [37]. Auch wird keine Variation der Zeit in den Vorstufen und Krebsstadien abgebildet, sondern es wird auf den Durchschnitt abgestellt.
- Ein natürliches Zurückbilden von Adenomen oder serratierten Polypen wurde aufgrund einer begrenzten Evidenzlage nicht berücksichtigt [38,39].
- Die Wahrscheinlichkeit, invasiven Darmkrebs durch Symptome zu entdecken, steigt mit zunehmendem UICC-Stadium an.
- Patientinnen und Patienten mit durch Screening oder durch Symptome entdecktem invasivem Darmkrebs verbleiben im Modell bis zum Tod in dem initial diagnostizierten UICC-Stadium und können entsprechend der geschlechts- und altersspezifischen intervallspezifische relative Überlebenswahrscheinlichkeiten des initialen Krebsstadiums (UICC-Stadium) nach einem bestimmten Zeitraum nach Erstdiagnose an Darmkrebs oder auf Basis der geschlechts- und altersspezifischen Sterbewahrscheinlichkeiten in Deutschland aus anderer Ursache als Darmkrebs versterben.
- Der Behandlungsverlauf wird nicht explizit simuliert. Stattdessen werden durchschnittliche geschlechts-, alters-, stadien- und intervallspezifische relative Überlebenswahrscheinlichkeiten nach einem bestimmten Zeitraum nach Erstdiagnose angewandt.
- Da Adenome und serratierte Polypen des Darms regelhaft keine Symptome verursachen, können diese nur durch eine Früherkennungsuntersuchung entdeckt werden. Das heißt, das zufällige Entdecken von Adenomen und serratierten Polypen wird nicht simuliert. Diese können nur durch Screening entdeckt werden [40].
- Die Testgüte (gilt für Koloskopie und iFOBT) ist dieselbe unabhängig von der Screeningrunde oder der Art der Koloskopie (Screening- oder Abklärungskoloskopie).
- Symptomatische Patientinnen und Patienten erhalten immer eine Abklärungskoloskopie und setzen sich dadurch dem Risiko aus, unerwünschte Ereignisse durch die Koloskopie zu erleiden.

- Positive Befunde eines iFOBT werden immer durch eine Abklärungskoloskopie abgeklärt. Auch hier setzen sich betroffene Personen dem Risiko unerwünschter Ereignisse aus.
- Falsch-positive Befunde der Abklärungskoloskopie wurden nicht berücksichtigt. Es wird unterstellt, dass diese aufgeklärt werden und diese Personen im Screening-Rhythmus verbleiben (Spezifität der Koloskopie liegt bei 1, siehe auch Abschnitt A6.1.2.2).



Jeder Kreis steht für einen Gesundheitszustand. Jeder Pfeil steht für mögliche Übergänge zwischen Gesundheitszuständen, die jedes Jahr mit bestimmten Übergangswahrscheinlichkeiten auftreten können.

Darmkrebsspez.: darmkrebsspezifisch, Fort.: Fortgeschritten, UICC: Klassifikation der Union for International Cancer Control.

Abbildung 9: Markov-Modell für die natürliche Entwicklung und Progression von Darmkrebs sowie die Evaluation von Auswirkungen der Früherkennungsuntersuchung (Screening) sowie Abklärungs- und Surveillance-Algorithmen

### A3.2.2 Zielpopulation

Personen in Deutschland ohne Verdacht auf Darmkrebs und ohne spezifisch erhöhtes Darmkrebsrisiko stellen die Zielpopulation für diese Entscheidungsanalyse dar. Es erfolgten getrennte Analysen nach Geschlecht.

### A3.2.3 Evaluierte Strategien









Die Auswahl der evaluierten Strategien orientierte sich an den Fragestellungen der Nutzenbewertung (siehe Kapitel 2). Da sich die Regelungen in der oKFE-RL hinsichtlich Abstands und Anzahl der Untersuchungen zwischen einem Koloskopie- und einem iFOBT-basierten Screening unterscheiden, wurden Koloskopie- und iFOBT-basierte Strategien ausschließlich getrennt betrachtet.

Tabelle 5 gibt einen Überblick über alle evaluierten Strategien.

Tabelle 5: Übersicht über die modellierten Strategien (mehreseitige Tabelle)

Symbol/ Farbe	Strategie	Status / Einsatzzweck der Strategie
✕	Kein organisiertes Screening (kein Screening)	
	<b>iFOBT-basierte Strategien</b>	Prüfstrategien in Fragestellung 1
■	iFOBT alle 2 Jahre, ab 35 Jahren (iFOBT [2J, ab 35])	
●	iFOBT alle 2 Jahre, ab 40 Jahren (iFOBT [2J, ab 40])	
◊	iFOBT alle 2 Jahre, ab 45 Jahren (iFOBT [2J, ab 45])	
□	iFOBT alle 3 Jahre, ab 35 Jahren (iFOBT [3J, ab 35])	
	<b>Koloskopiebasierte Strategien</b>	
▲	Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 40 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [10J, 40, 50 und 60])	
◊	Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [10J, 45 und 55])	
■	Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 4 Koloskopien (Koloskopie [10J, 45, 55, 65 und 75])	
▲	Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 35 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [15J, 35, 50 und 65])	
◆	Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 40 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [15J, 40, 55 und 70])	
◆	Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [10J, 45, 55 und 65])	Prüfstrategien in Fragestellung 2
○	Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [15J, 45 und 60])	
●	Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [15J, 45, 60 und 75])	
□	Koloskopie alle 20 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [20J, 45 und 65])	

Tabelle 5: Übersicht über die modellierten Strategien (mehrseitige Tabelle)

Symbol/ Farbe	Strategie	Status / Einsatzzweck der Strategie
	<b>iFOBT-basierte Strategien</b> iFOBT jedes Jahr im Alter ab 50 Jahren (iFOBT [1J ab 50])	ergänzende Prüfstrategien
	<b>Koloskopiebasierte Strategien</b> Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [10J, 50, 60 und 70])	
	Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [15J, 50 und 65])	
	Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [15J, 50, 65 und 80])	
	<b>iFOBT-basierte Strategien</b> iFOBT alle 2 Jahre im Alter ab 50 Jahren (derzeitiger Standard in Deutschland) (iFOBT [2J, ab 50, REF])	Referenzstrategie in Fragestellung 1
	<b>Koloskopiebasierte Strategien</b> Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 2 Koloskopien (derzeitiger bzw. früherer Standard in Deutschland) (Koloskopie [10J, 50 und 60, REF und Validierung])	Referenzstrategie in Fragestellung 1 & 2 bzw. für externe Validierung (Männer)
	iFOBT jedes Jahr im Alter von 50 bis 54 Jahren, alle 2 Jahre im Alter ab 55 Jahren (früherer Standard in Deutschland) (iFOBT [50–54: 1J, ab 55: 2J, Validierung])	Referenzstrategie für externe Validierung
	Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 55 Jahren, maximal 2 Koloskopien (früherer Standard in Deutschland) (Koloskopie [10J, 55 und 65, Validierung])	Referenzstrategie für externe Validierung (Frauen)
iFOBT: immunologischer Stuhltest auf okkultes Blut; J: Jahre; REF: Referenzstrategie		

### A3.2.3.1 Fragestellung 1 (Überprüfung der unteren Altersgrenze)

Im Rahmen von Fragestellung 1 wurden insgesamt 4 iFOBT-basierte und 5 koloskopiebasierte Strategien nebst Referenzstrategien untersucht (siehe Tabelle 5).

#### KRK-Früherkennung mittels iFOBT

Ausgehend vom derzeitigen Standard in Deutschland, nämlich einem iFOBT alle 2 Jahre gemäß oKFE-RL im Alter ab 50 Jahren (Referenzstrategie; iFOBT [2J, ab 50, REF]), wurde zunächst die Altersgrenze heruntersetzt auf ein Startalter ab 35 (iFOBT [2J, ab 35]), 40 (iFOBT [2J, ab 40]) und 45 Jahren (iFOBT [2J, ab 45]) und der Abstand der Untersuchungen (alle 2 Jahre) beibehalten, um die Frage beantworten zu können, ob die untere Altersgrenze im KRK-Screening mittels iFOBT herabgesenkt werden sollte. Im Weiteren wurde zusätzlich der Abstand auf 3 Jahre erweitert sowie die Altersuntergrenze von 35 Jahren gewählt (iFOBT [3J, ab 35]). Eine Ausweitung des Abstands auf 3 Jahre wurde vor allem bei niedrigeren unteren

Altersgrenzen als interessant angesehen im Sinne einer Kompensation für einen ggf. sehr frühen Beginn des Screenings.

Die Auswahl der unteren Altersgrenze von 45 Jahren für den Beginn des Darmkrebscreenings orientierte sich an den Empfehlungen des ACG und der USPSTF für ein Darmkrebscreening bei Personen mit einem durchschnittlichen Darmkrebsrisiko ab einem Alter von 45 Jahren [12-14]. Da auch diese Grenze mit Unsicherheit behaftet ist, wurden zudem 2 weitere niedrigere Altersgrenzen von 35 und 40 Jahren betrachtet. Strategien mit einer unteren Altersgrenze von unter 35 Jahren wurden aufgrund der vergleichsweise geringen KRK-Inzidenz im Altersbereich unter 35 Jahren und der erst allmählich ansteigenden KRK-Inzidenz ab 35 Jahren nicht modelliert [2]. Bei unter-35-Jährigen wäre damit nur in begrenztem Maße eine Mortalitätsreduktion durch frühzeitige Identifikation von KRKs und eine Inzidenzreduktion durch Erkennung von Vorläuferläsionen im Rahmen eines KRK-Screenings möglich (ein höchst ungünstiges Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für 1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall bzw. 1 gewonnenes Lebensjahr wäre demnach zu erwarten).

Alle iFOBT-Strategien haben keine Altersobergrenze.

Die externe Validierung für iFOBT-basierte Strategien (siehe Tabelle 5) entspricht dem früheren Standard in Deutschland und basiert auf einer Früherkennung durch iFOBT ab 50 bis 54 Jahren mit jährlichem Intervall und ab 55 Jahren mit 2-jährigem Intervall (iFOBT [50–54: 1J, ab 55: 2J, Validierung]) für Frauen und Männer.

### **KRK-Früherkennung mittels Koloskopie**

Ausgehend vom derzeitigen Standard in Deutschland, nämlich einer Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 50 Jahren und maximal 2 Koloskopien (Referenzstrategie; Koloskopie [10J, 50 und 60, REF]), wurde zur Beantwortung der Fragestellung nach einer Altersgrenze von unter 50 Jahren, primär eine Koloskopie alle 10 Jahre ab 45 Jahren und maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [10J, 45 und 55]) untersucht, da ausschließlich die untere Altersgrenze variiert wird. Anschließend wurde die Anzahl der Koloskopien erhöht, sodass die Strategie einer Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren und maximal 4 Koloskopien (Koloskopie [10J, 45, 55, 65 und 75]) berücksichtigt wurde, um exemplarisch die Auswirkungen einer höheren Anzahl von Koloskopien zu untersuchen. Des Weiteren wurde eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 40 Jahren und maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [10J, 40, 50 und 60]) berücksichtigt.

Bei 2 weiteren Strategien wurde das Intervall auf 15 Jahre erhöht, sodass eine Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 35 Jahren und maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [15J, 35, 50 und 65]) und eine Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 40 Jahren und maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [15J, 40, 55 und 70]) untersucht wurde. Ein Abstand von 15 Jahren wurde gewählt, da eine Differenz von 5 Jahren zum 10-jährigen Abstand des derzeitigen Screenings gerade

groß genug erschien, um einen relevanten Einfluss einer Abstandserhöhung auf die Zielgrößen der Modellierung erwarten zu können.

Bei den Koloskopie-Strategien sollte die letzte Koloskopie nicht vor dem 60. Lebensjahr stattfinden, da in späteren Lebensjahren noch Darmkrebsfälle neu auftreten können. Daher wurde nur eine Strategie simuliert, bei denen die letzte Koloskopie vor dem 60. Lebensjahr erfolgte.

#### **A3.2.3.2 Fragestellung 2 (Überprüfung der Frequenz von Koloskopien)**

Im Rahmen von Fragestellung 2 (Überprüfung der Frequenz von Koloskopien) wurden ausschließlich Abstand und Anzahl der Koloskopien variiert und das Startalter ab 45 Jahren beibehalten, wobei konkret die folgenden 4 Varianten betrachtet wurden (siehe auch Tabelle 5):

- Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [10J, 45, 55 und 65])
- Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [15J, 45 und 60])
- Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [15J, 45, 60 und 75])
- Koloskopie alle 20 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [20J, 45 und 65])

#### **A3.2.3.3 Ergänzende Prüfstrategien**

Folgende 4 Strategien ab einem Alter von 50 Jahren wurden ausschließlich in Bezug auf die Frequenz variiert (siehe auch Tabelle 5).

Zunächst wurde ein iFOBT jedes Jahr im Alter ab 50 Jahren als intensivste Strategie betrachtet. Eine Verkürzung des Abstands im Vergleich mit den übrigen iFOBT-basierten Strategien in Fragestellung 1 kam allenfalls bei der derzeit geltenden Altersgrenze von 50 Jahren infrage, da der Aufwand eines solchen hochfrequenten Screenings schon aufgrund der geringeren Inzidenz vor dem Alter von 50 Jahren als unverhältnismäßig antizipiert wurde.

3 koloskopiebasierte Strategien ab 50 Jahren wurden modelliert, die aufgrund des Startalters weder Fragestellung 1 noch 2 zuzuordnen waren:

- Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [10J, 50, 60 und 70])



- Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [15J, 50 und 65])
- Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [15J, 50, 65 und 80])

#### **A3.2.4 Abklärungsalgorithmen**

Personen mit einem positivem iFOBT-Befund erhalten eine Abklärungskoloskopie. Handelt es sich um einen falsch-positiven Befund wird in den folgenden 10 Jahren gemäß den deutschen S3-Leitlinien [11] kein iFOBT mehr durchgeführt.

Eine Abweichung zur deutschen Leitlinie ergibt sich bei der Umsetzung der Surveillance, da das Modell individuelle Risikofaktoren wie die tatsächliche Anzahl der detektierten Adenome oder serratierten Polypen nicht berücksichtigt. Hintergrund ist, dass für Deutschland keine ausreichend validen Rohdaten vorliegen, in denen die Anzahl der Adenome pro Koloskopie zuverlässig und vollständig dokumentiert ist. Eine leitliniengerechte risikoadaptierte Surveillance, die auch auf der Adenomanzahl beruht, kann daher im Modell nicht abgebildet werden.

Im Modell werden Personen mit nicht fortgeschrittenen Adenomen (<1 cm, keine höhergradige intraepitheliale Neoplasie) oder kleinen serratierten Polypen ohne Dysplasie erst nach 10 Jahren erneut zur Koloskopie einbestellt. Personen mit initialen fortgeschrittenen Adenomen (≥1 cm, HGIN oder villöse Anteile) bzw. fortgeschrittenen serratierten Polypen (≥1 cm, Dysplasie, traditionell serratiert) werden nach 3 Jahren kontrolliert. Nach einer unauffälligen Kontrollkoloskopie kehren alle Personen in den regulären Screening-Rhythmus zurück.

Diese Vorgehensweise stellt eine konservative bzw. sparsame Nutzung von Surveillance-Koloskopien dar, weicht jedoch von der in der S3-Leitlinie vorgesehenen differenzierten risikoadaptierten Surveillance ab.

#### **A3.2.5 Perspektive**

Es wird in der Basisfallanalyse angenommen, dass eine regelmäßige und vollständige Teilnahme (100 %) an der Früherkennungsuntersuchung der jeweils untersuchten Screeningstrategien sowie Abklärungs- und Surveillancekoloskopien stattfindet, sodass durch die Analysen das Potenzial des Screenings abgeschätzt werden kann und somit der wahre Effekt tendenziell überschätzt wird. Dies würde einer 100%igen Teilnahme in einer RCT entsprechen.

### **A3.2.6 Analytischer Zeithorizont und Zykluslänge**

Für die entscheidungsanalytische Modellierung wurde ein lebenslanger Zeithorizont betrachtet, da sowohl Nutzen- als auch Schadensaspekte eines Früherkennungsprogramms lebenslang relevant sind und die jeweiligen gesundheitsbezogenen Ereignisse im zeitlichen Verlauf zu unterschiedlichen Zeitpunkten und wiederholt auftreten können [30,41].

Für das Markov-Modell und die entsprechenden Übergangswahrscheinlichkeiten wurde eine Zykluslänge von 1 Jahr gewählt.

### **A3.2.7 Kalibrierung und Validierung**

Eine Kalibrierung des Modells unter Berücksichtigung der geschlechts-, alters- und UICC-spezifischen Inzidenz aus Deutschland wurde umgesetzt.

Zur Validierung des Modells wird die Augenscheinvalidität überprüft, indem die Modellstruktur im Team mit den externen Sachverständigen diskutiert wird. Die technische Validität wird durch Plausibilitäts- und Extremwertanalysen (z. B. systematische Inspektion der Modell-Outputs, extreme Veränderung der Inputparameter und Überprüfung der Auswirkungen auf die Ergebnisse) geprüft.

Für die externe Validierung im Abschlussbericht werden folgende Parameter für den Abgleich mit Krebsregisterdaten aus dem Jahr 2023 herangezogen:

- Lebenszeitrisiko für entdeckten Darmkrebs (in %)
- darmkrebsspezifische Mortalität und Inzidenz sowie Stadienverteilung
- mittleres Alter bei Diagnose (Median)
- mittleres Sterbealter bei KRK (Median)

Zudem ist ein Abgleich mit Effekten von RCTs geplant.

### **A3.2.8 Endpunkte (Zielparameter)**

Es werden folgende verschiedene Endpunkte (Zielparameter) berechnet:

- Anzahl Koloskopien, bestehend aus Früherkennungs-, Abklärungs-, Surveillance- und Indikationskoloskopien<sup>1</sup>
- Anzahl an Darmkrebsfällen
- Anzahl an Lebensjahren

---

<sup>1</sup> Die Definition der Koloskopiearten kann Abschnitt A6.1.3.3 entnommen werden.

- Anzahl an unerwünschten Ereignissen der Koloskopie<sup>2</sup>
- Anzahl positiver (Koloskopien und iFOBTs) und falsch-positiver (nur iFOBTs) Testergebnisse
- Anzahl an Intervallkarzinomen nach der Definition von [42]<sup>3</sup> (im Abschlussbericht)
- Anzahl an Darmkrebssterbefällen

### **A3.2.9 Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für 1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall bzw. 1 gewonnenes Lebensjahr**

Es handelt sich um eine deterministische Kohortensimulation. Es werden somit Durchschnittswerte zu Vor- und Nachteilen für jede der Screeningstrategien berechnet, wobei der Nachteil über den Endpunkt Anzahl der Koloskopien und der Vorteil u. a. über den Endpunkt Anzahl an gewonnenen Lebensjahren ausgedrückt werden. Das Verhältnis aus den beiden Endpunkten drückt aus, wie viele zusätzliche Koloskopien im Durchschnitt für z. B. 1 gewonnenes Lebensjahr aufzuwenden sind. Zur Berechnung wird die Differenz der Gesamtkoloskopien (inkrementelle Koloskopien) durch die Differenz der Lebensjahre (inkrementelle Lebensjahre) zweier Screeningalternativen dividiert. Es sei darauf hingewiesen, dass sich diese proportional zur Number needed to screen (NNS) verhält.

Zur grafischen Visualisierung und Abwägung der Unterschiede im Hinblick auf Vor- und Nachteile zwischen den Screeningalternativen werden diese allesamt in ein sog. Schaden-Nutzen-Diagramm abgetragen. Die Linie, die die schrittweise aufeinanderfolgenden Screeningstrategien verbindet, wird Effizienzgrenze genannt. Screeningstrategien, die nicht auf der Effizienzgrenze liegen, stellen dominierte Screeningstrategien dar, die weniger effizient sind (verglichen mit den Screeningstrategien, die auf der Effizienzgrenze liegen).

Von einer „dominierten“ Screeningstrategie spricht man, wenn diese z. B. sowohl mehr Koloskopien als auch weniger Lebensjahre verursacht. Eine „erweiterte Dominanz“ liegt vor, wenn die Kombination zweier Screeningstrategien eine einzelne dominiert, d. h. das inkrementelle Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für z. B. 1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall einer bestimmten Screeningstrategie ist höher als das inkrementelle Verhältnis der Kombination der beiden anderen Screeningstrategien. Eine „dominante“ Screeningstrategie verursacht weniger Koloskopien und z. B. mehr vermiedene Darmkrebsfälle.

---

<sup>2</sup> Hierunter wird Folgendes verstanden: Als für die Modellierung besonders relevante unerwünschte Ereignisse der Koloskopie wurden solche angesehen, die eine medizinische Behandlung erforderlich machen (z. B. schwere Blutungen und Perforationen).

<sup>3</sup> Intervallkarzinome sind definiert als Darmkrebs, der nach einer Früherkennungs- oder Surveillanceuntersuchung, bei der kein Darmkrebs festgestellt wurde, und vor dem Termin der nächsten empfohlenen Untersuchung, diagnostiziert wird.

Welche auf der Effizienzgrenze liegende Screeningstrategie als optimal zu bewerten ist, hängt von dem inkrementellen Verhältnis ab, das man bereit ist, zu akzeptieren. In diesem Bericht wird kein Schwellenwert für ein akzeptables inkrementelles Verhältnis festgelegt.

### **A3.2.10 Sensitivitätsanalysen**

Die externe Validität wird im Abschlussbericht durch den Abgleich der Modellierungsergebnisse mit beobachteten Daten überprüft, die nicht als Zielparameter für die Kalibrierung oder als Inputparameter für das Modell verwendet wurden (siehe Abschnitt A2.1.6).

Zudem sind deterministische (z. B. Variation der Testgüte des iFOBT oder Teilnahme) und probabilistische Sensitivitätsanalysen für ausgewählte Inputparameter geplant.

### **A3.2.11 Software**

Das Modell wurde in der Software TreeAge Pro Healthcare (Version 2025, R1.1) programmiert und alle Eingaben von einer 2. Person im Vier-Augen-Prinzip überprüft. Auch die Kalibrierung und die Analysen wurden in dem Programm TreeAge Pro Healthcare durchgeführt.

## **A3.3 Änderungen im Projektverlauf (Modellierung)**

### **Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan 1.0**

- Ausschluss von Nutzwerten als Endpunkt in der Modellierung, sowohl im Vor- als auch Abschlussbericht, aufgrund des begrenzten Zeitrahmens und der aufwendigen Kalibrierung
- Im Berichtsplan wurde nur die Modellierung einer Altersuntergrenze von 45 Jahren angekündigt (siehe Abschnitt A2.2.3). In der vorliegenden Bewertung wurden auch Strategien mit niedrigeren Altersuntergrenzen betrachtet (zur Begründung der Wahl der Altersuntergrenzen siehe Abschnitt A3.2.3.1).

## **A4 Details der Ergebnisse der Nutzenbewertung**

### **A4.1 Informationsbeschaffung**

#### **A4.1.1 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten**

##### **Fragestellung 1**

Von den 11 identifizierten systematischen Übersichten (siehe Kapitel A10) wurde 1 systematische Übersicht (siehe Tabelle 6) als Basis-SÜ für Fragestellung 1 berücksichtigt. Die Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser Basis-SÜ findet sich in Kapitel A11.

In der Basis-SÜ wurden 33 Studien (66 Referenzen) zum Nutzen eines KRK-Screenings identifiziert, für die daraufhin geprüft wurde, inwieweit sie die Einschlusskriterien dieses Berichts erfüllen (siehe Abschnitt A2.1.1). Alle Publikationen zu relevanten Studien wurden der gleichen Prüfung unterzogen. Zusätzlich wurde für die mit den Ausschlussgründen Setting, Endpunkte, Studienqualität oder Vollpublikation (alleiniges Vorhandensein eines Abstracts) ausgeschlossenen Referenzen die Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung überprüft, sodass insgesamt 125 Referenzen überprüft wurden. Von diesen erfüllte keine die Einschlusskriterien des Berichts. Insgesamt wurde damit keine Studie als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert.

Tabelle 6: Berücksichtigte Basis-SÜ in Fragestellung 1

<b>Systematische Übersicht</b>	<b>Vollpublikation</b>
Lin et al. 2021	ja [3,43]

##### **Fragestellung 2**

Von den 11 identifizierten systematischen Übersichten (siehe Kapitel A10) wurde keine als Basis-SÜ für Fragestellung 2 herangezogen.

#### **A4.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung**

In einem nächsten Schritt erfolgte innerhalb von Fragestellung 1 eine ergänzende Suche nach Primärstudien in bibliografischen Datenbanken für den Zeitraum (ab 2020), der nicht durch die in Abschnitt A4.1.1 identifizierte Basis-SÜ abgedeckt war.

Für alle weiteren Informationsquellen wurde ohne zeitliche Beschränkung gesucht.

#### **A4.1.2.1 Primäre Informationsquellen**

##### **A4.1.2.1.1 Bibliografische Datenbanken**

###### **Fragestellung 1**

Abbildung 10 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion für Fragestellung 1 gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A12.1. Die letzte Suche fand am 27.12.2024 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A10.3.

Unter den ausgeschlossenen Dokumenten wurde 1 Publikation identifiziert, die 1 Studie ohne bisher berichtete Ergebnisse beschreibt (siehe Abschnitt A4.1.4).

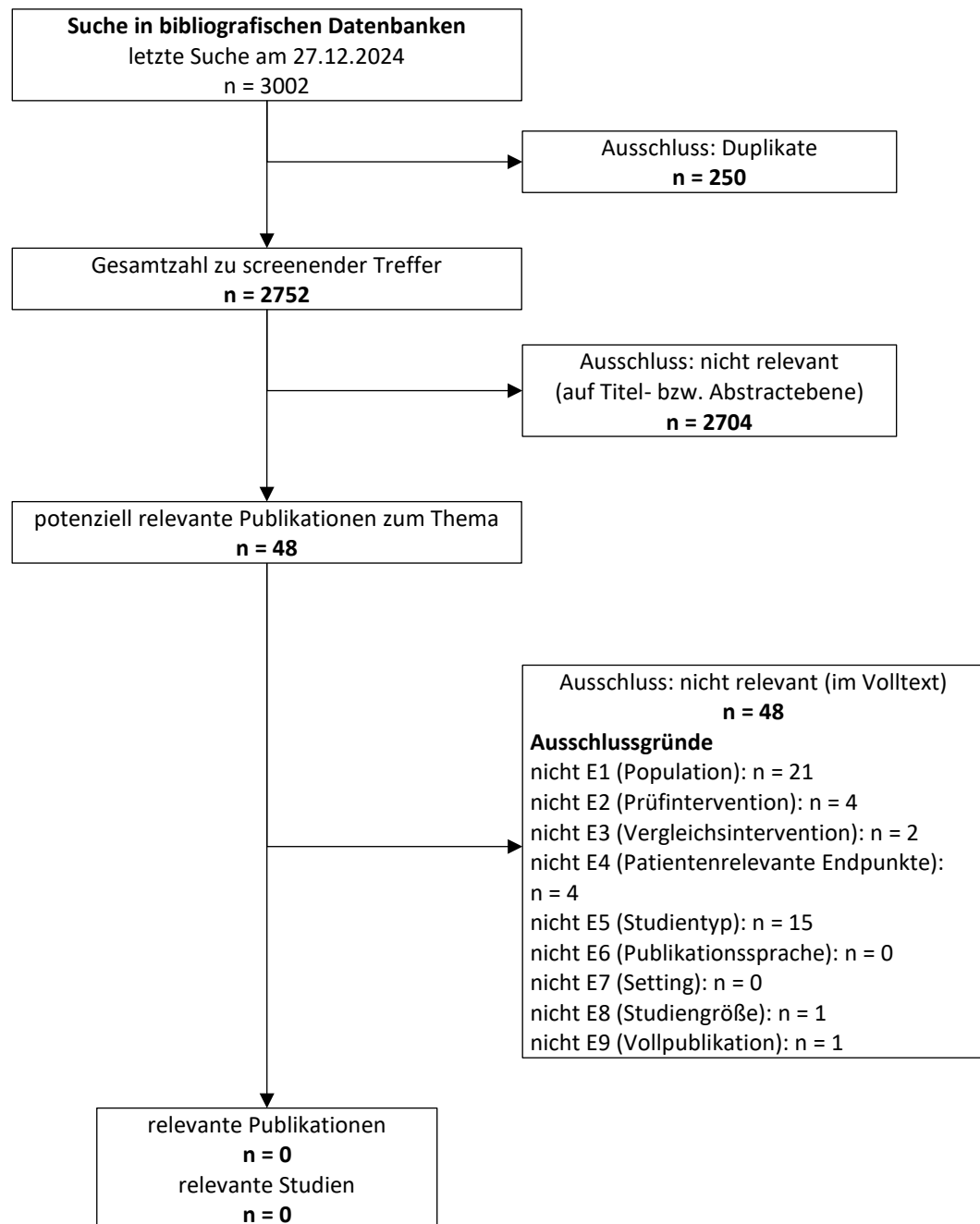


Abbildung 10: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion in Fragestellung 1

## Fragestellung 2

Abbildung 11 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion für Fragestellung 2 gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A12.1. Die letzte Suche fand am 13.02.2025 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A10.3.

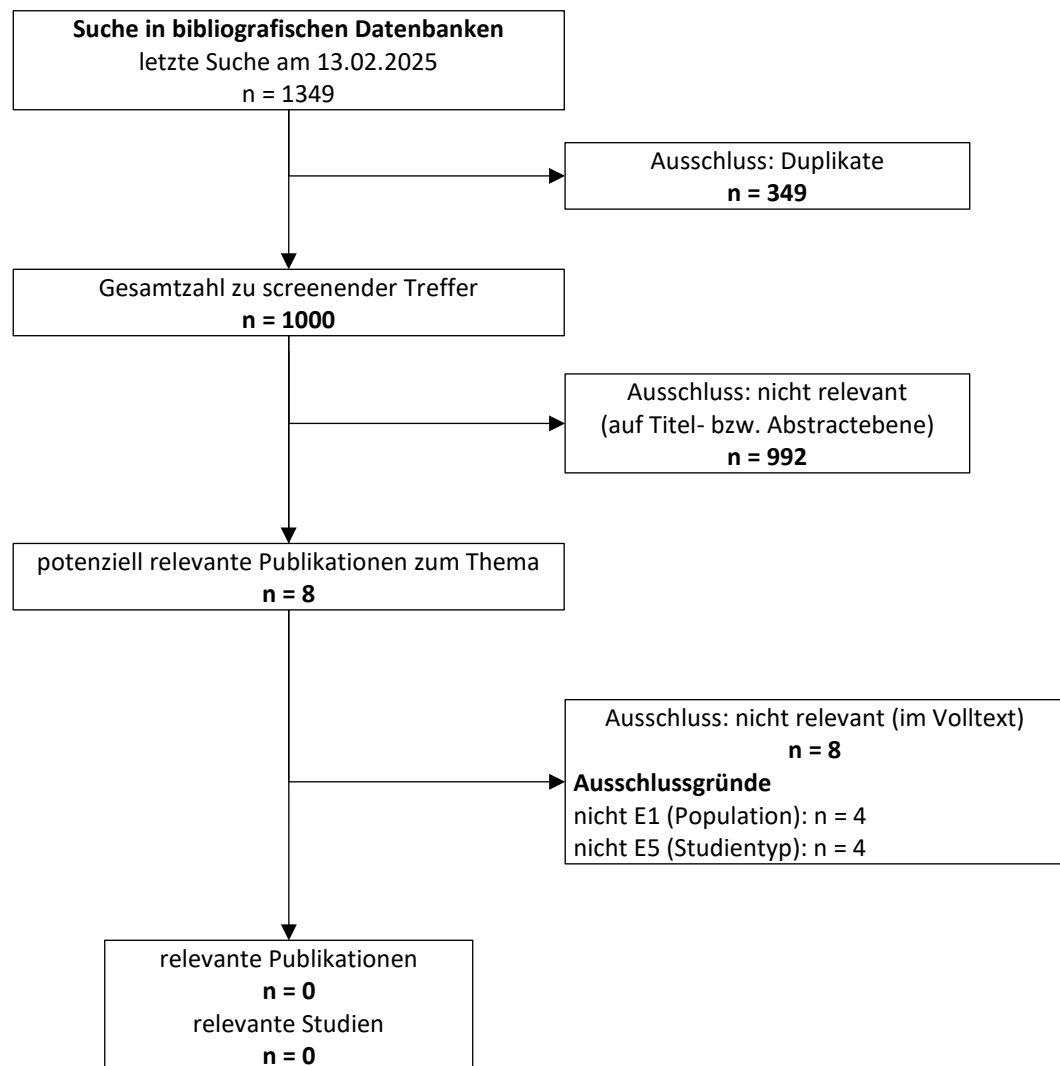


Abbildung 11: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion in Fragestellung 2

#### A4.1.2.1.2 Studienregister

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

In den Studienregistern wurde darüber hinaus 1 Studie ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt A4.1.4).

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A12.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 21.01.2025 statt.



#### A4.1.2.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

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

##### A4.1.2.2.1 G-BA-Website und IQWiG-Website

Auf den Websites des G-BA und des IQWiG wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden wurden.

Angaben zum Vorgehen finden sich in Abschnitt A12.3. Die Suche fand am 27.10.2025 statt.

##### A4.1.2.2.2 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Kapitel A10. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

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

##### A4.1.2.2.3 Anhörung

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

##### A4.1.2.2.4 Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorenanfragen versendet (Tabelle 7).

Tabelle 7: Übersicht über Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Funen Trial [44-46]	▪ Daten für die Altersgruppe 45–49 Jahre (Daten zur Gesamtmortalität, KRK-spezifischen Mortalität und KRK-Inzidenz nach Geschlecht und Altersgruppe)	Nein	-
Nottingham Trial [47-51]	▪ Daten für die Altersgruppe 45–49 Jahre (Daten zur Gesamtmortalität, KRK-spezifischen Mortalität und KRK-Inzidenz nach Geschlecht und Altersgruppe)	Nein	-

#### A4.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte wurde keine relevante Studie identifiziert.

#### A4.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 8 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 8: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Dokumentart, ggf. Studienregister-ID, Zitat	Studientyp	Geplante Fallzahl	Status (ggf. geplantes Studienende)
Sarakarn 2017	Studienregistereintrag: TCTR20160410001 [52] Zwischenergebnisse: Sarakarn 2017 [53]	RCT	20 000	unklar <sup>a</sup>
a. Status der Studie im Register als „unknown“ bezeichnet. Zudem liegt das geplante Studienende länger als 12 Monate zurück. RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Bei Sarakarn 2017 [52,53] handelt es sich um eine thailändische RCT zum Vergleich eines iFOBT-basierten Screenings mit keinem Screening bei Personen zwischen 45 und 74 Jahren (iFOBT mit 2-jährigem Screeningintervall und Abklärungskoloskopien nach positivem Befund).

Geplant war die Erhebung von Daten zu den Endpunkten Auftreten von Adenomen, Auftreten des KRK sowie KRK-Mortalität jeweils über einen Beobachtungszeitraum von 6 Jahren ab Rekrutierung [52]. Zu diesen Endpunkten sind keine publizierten Ergebnisse bekannt. Es liegen nur die Ergebnisse einer Zwischenauswertung auf Basis von 2600 bis Januar 2017 rekrutierten Personen ausschließlich zu nicht patientenrelevanten Endpunkten vor [53].

Falls Ergebnisse zu den o.g. patientenrelevanten Endpunkten veröffentlicht werden sollten, wären Daten für die Subgruppe der 45- bis 49-Jährigen erforderlich. Zu einer solchen Subgruppenanalyse werden in den verfügbaren Dokumenten zur Studie jedoch keine Angaben gemacht.

Insgesamt ist fraglich, ob eine Publikation der Studienergebnisse noch zu erwarten ist: Studienstart war im Jahr 2016. Das Studienende war für September 2023 geplant, der Studienregistereintrag, dem diese Information entstammt, wurde allerdings zuletzt im Jahr 2016 aktualisiert.

## **A5 Kommentar zur Nutzenbewertung**

### **A5.1 Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien und anderen systematischen Übersichten**

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche für Fragestellung 1 wurden 11 relevante SÜs identifiziert, deren Primärstudien auf Relevanz hin geprüft wurden. Eine dieser SÜs wurde in Fragestellung 1 als Basis-SÜ verwendet (Lin 2021 [3,43]). Für Fragestellung 2 wurden keine relevanten SÜs identifiziert.

In keiner der eingeschlossenen SÜs wurden Studien identifiziert, die den Einschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung entsprachen. Es erfolgt daher kein systematischer Vergleich der Schlussfolgerungen und Datengrundlage dieser SÜs mit der vorliegenden Nutzenbewertung.

Mit den Empfehlungen der USPSTF [14] und des ACG [13] für ein KRK-Screening bei Personen mit einem durchschnittlichen Darmkrebsrisiko ab einem Alter von 45 Jahren gibt es jedoch 2 Leitlinien, in denen zum Teil auf Ergebnisse von SÜs Bezug genommen wird. Im Folgenden soll erläutert werden, welche Argumente und welche Evidenz diesen Leitlinienempfehlungen zugrunde liegt. Zugleich wird darauf eingegangen, in welcher Form Ergebnisse von SÜs Grundlage der Empfehlungen waren (für eine ausführlichere Darstellung der Leitlinienempfehlungen und der ihnen jeweils zugrunde liegenden Evidenzbasis siehe den IQWiG-Bericht S21-02 [15]).

#### **Leitlinie der USPSTF**

##### ***Evidenzgrundlage der Leitlinienempfehlung***

Grundlage der Empfehlung der USPSTF [14] für ein KRK-Screening ab dem Alter von 45 Jahren waren die SÜ Lin 2021, eine für die USPSTF-Leitlinie in Auftrag gegebene Modellierungsstudie sowie epidemiologische Daten. Die Leitlinienempfehlung bezieht sich übergreifend auf alle Screeningtests und basiert auf den folgenden Feststellungen:

- Es wird auf jüngste Beobachtungen verwiesen, dass das KRK-Risiko bei Personen unter 50 Jahren im Zeitvergleich zunimmt – auch wenn das Risiko in dieser Altersgruppe immer noch geringer ist als bei Personen über 50 Jahren.
- Es wird auf Evidenz zu einer ausreichend hohen diagnostischen Genauigkeit der verfügbaren Screeningtests (u.a. iFOBT und Koloskopie) verwiesen; dabei wird darauf hingewiesen, dass ein Teil der Studien auch Personen von unter 50 Jahren umfasste.
- Der Nutzen eines KRK-Screenings bei Personen ab 50 Jahren in Bezug auf die KRK-spezifische Mortalität sei gezeigt worden. Zwar wird konstatiert, dass keine direkt vergleichenden Studien zum Nutzen der KRK-Früherkennung bei Personen von unter 50 Jahren vorliegen, jedoch wird darauf hingewiesen, dass ein Teil der Studien zum gFOBT

und zur Koloskopie auch Personen von unter 50 Jahren umfasste. Hinweise auf einen Nutzen der KRK-Früherkennung bei Personen von unter 50 Jahren böten zudem die Ergebnisse der Modellierungsstudie.

- Zu den Schäden der KRK-Früherkennung wird auf Studienergebnisse zu einem für Personen unter 50 Jahren geringen Risiko für Blutungen und Perforationen verwiesen.

### ***Systematische Übersicht Lin 2021***

In der Leitlinie der USPSTF wird auf die SÜ Lin 2021 [3,43] Bezug genommen (die in der vorliegenden Nutzenbewertung als Basis-SÜ herangezogen wurde). In dieser SÜ wurde der Nutzen und Schaden eines KRK-Screenings sowie die diagnostische Güte der verfügbaren KRK-Screeningtests untersucht. Die Einschlusskriterien waren im Vergleich zu denen der vorliegenden Nutzenbewertung in Fragestellung 1 hinsichtlich Prüfintervention, Vergleichsintervention und Studientyp weiter formuliert: In Lin 2021 wurden RCTs und prospektive Kohortenstudien zum Vergleich eines KRK-Screenings (das auf einer Reihe von Screeningtests basieren konnte) mit keinem Screening oder einem anderen Screeningtest bei Personen von mindestens 40 Jahren mit durchschnittlichem KRK-Risiko eingeschlossen. Es wurden nicht ausschließlich Personen unter 50 Jahren betrachtet.

In Lin 2021 wurden 33 Studien zum Nutzen eines KRK-Screenings eingeschlossen, davon 20 Studien zum Vergleich verschiedener Screeningtests und 13 Studien zum Vergleich eines KRK-Screenings mit keinem Screening. Innerhalb dieser 13 Studien wurden zu einem Screening mittels Koloskopie 2 prospektive Kohortenstudien, zu einem Screening mittels Sigmoidoskopie 4 RCTs, zu einem Screening mittels iFOBT eine prospektive Kohortenstudie und zu einem Screening mittels gFOBT 6 RCTs eingeschlossen. In keiner dieser Studien waren ausschließlich Personen unter 50 Jahren eingeschlossen. In 3 der RCTs zum gFOBT-basierten Screening und in 1 der prospektiven Kohortenstudien zum koloskopiebasierten Screening waren Personen unter 50 Jahren Teil der Studienpopulation; für diese Studien lagen jedoch keine Subgruppenanalysen für diese Altersgruppe vor. In den 3 o.g. RCTs zum gFOBT-basierten Screening betrug der Anteil der 45- bis 49-Jährigen nur zwischen 4 % und 16 %. Die Diskrepanz hinsichtlich der Anzahl eingeschlossener Studien zwischen Lin 2021 und der vorliegenden Bewertung geht u.a. darauf zurück, dass in Lin 2021 – im Gegensatz zur vorliegenden Bewertung – Studien unabhängig davon eingeschlossen wurden, ob Subgruppenanalysen zu Personen bis bzw. ab 50 Jahren verfügbar waren.

Damit kann gesagt werden, dass der Leitlinienempfehlung der USPSTF (Empfehlung des KRK-Screenings für Personen ab 45 Jahren) keine Evidenz aus Studien zur Überprüfung der unteren Altersgrenze bei Personen unter 50 Jahren zugrunde lag.

**Leitlinie des ACG**

In der Leitlinie des ACG [13] erfolgte eine systematische Literatursuche zum Nutzen eines KRK-Screenings bei Personen von mindestens 40 Jahren. Allerdings ist fraglich, inwiefern die in der Leitlinie präsentierten Studienergebnisse Bestandteil dieser Suche waren und ob die Ergebnisse der systematischen Literatursuche vollständig berichtet werden (so wurden in der Leitlinie die Ergebnisse der Literatursuche größtenteils in Textform präsentiert).

Zur Begründung der Leitlinienempfehlung für einen Screeningbeginn im Alter von 45 Jahren werden die folgenden Ergebnisse und Feststellungen angeführt:

- Es wird (ähnlich wie in der Leitlinie der USPSTF) auf das KRK-Risiko bei Personen unter 50 Jahren und den in den USA zu beobachtenden Trend eines über die Zeit zunehmenden KRK-Risikos bei Personen unter 50 Jahren verwiesen.
- Es wird der angenommene Wirkmechanismus des KRK-Screenings im Hinblick auf die Altersgrenze von 45 Jahren erläutert (Identifikation von Vorläuferläsionen bei 45- bis 49-Jährigen führt zur Reduktion der KRK-Inzidenz bei 50-Jährigen und Älteren).
- Es wird auf die Ergebnisse aus anderen SÜs und Modellierungsstudien sowie die Ergebnisse aus Primärstudien zur Testgüte von KRK-Screeningtests (solche Studien waren nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung) und zum Nutzen des KRK-Screenings verwiesen ohne zu spezifizieren, auf welche Altersgruppen sich diese Ergebnisse beziehen. Es wird konstatiert, dass es nur wenig empirische Evidenz zum Nutzen des KRK-Screenings in jüngeren Altersgruppen gäbe, allerdings wird diese Evidenz nicht konkret benannt.

Es scheint damit, dass auch der Leitlinienempfehlung des ACG keine Evidenz aus Studien zur Überprüfung der unteren Altersgrenze bei Personen unter 50 Jahren zugrunde lag.

## **A6 Details der Ergebnisse der Modellierung**

### **A6.1 Ergebnisse der Modellerstellung**

Informationen zur Modellerstellung können Abschnitt A3.2 entnommen werden.

#### **A6.1.1 Informationsbeschaffung von Daten zu Inputparametern**

##### **A6.1.1.1 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten**

Die Informationsbeschaffung in Bezug auf Daten zur Testgüte des iFOBT und der Koloskopie sowie nach Daten zu unerwünschten Ereignissen der Koloskopie ergab insgesamt 12 relevante SÜs, denen 14 Publikationen zuzuordnen waren (siehe Abschnitt A10.2). Davon wurden 4 SÜs mit Daten zur Testgüte von iFOBT, 3 SÜs mit Daten zur Testgüte der Koloskopie und 7 SÜs mit Daten zu unerwünschten Ereignissen der Koloskopie auf relevante Daten hin überprüft. Nur 1 dieser 12 SÜs, nämlich der SÜ Lin 2021 [3,43], wurden Daten entnommen (dies für jeden der Teilaspekte Testgüte von iFOBT sowie unerwünschte Ereignisse der Koloskopie). Die übrigen SÜs (Adebisi 2024 [54], Chandan 2022 [55], Ding 2022 [56], Fernandes 2025 [57], Grobbee 2022 [58], Jahn 2025 [59], Kindt 2023 [60], Niedermaier 2020 [61], Shaukat 2021 [13], Yaghoobi 2022 [62] und Yaghoobi 2023 [63]) wurden nicht herangezogen (zur Begründung siehe Abschnitte A6.1.2.1 bis A6.1.2.3).

Die letzte Suche fand am 21.03.2025 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Kapitel A13.

##### **A6.1.1.2 Zusätzliche relevante Studien bzw. Dokumente**

Im Rahmen der Informationsbeschaffung in Bezug auf Daten zur Testgüte des iFOBT und der Koloskopie sowie nach Daten zu unerwünschten Ereignissen der Koloskopie wurden 2 relevante SÜs bzw. Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden wurden. Die SÜ Pickhardt 2011 wurde über die Modellierungsstudie Jahn 2019 [16] identifiziert und für Daten zur Testgüte der Koloskopie herangezogen. Die SÜ Zhao 2019 wurde über die Modellierungsstudien Knudsen 2021 [29] und Sergeev 2025 [64] identifiziert und wurde ebenfalls für Daten zur Testgüte der Koloskopie herangezogen.

##### **A6.1.1.3 Herangezogene Quellen mit Daten zur Testgüte des iFOBT und der Koloskopie sowie Daten zu unerwünschten Ereignissen der Koloskopie**

Von den 12 im Rahmen der fokussierten Informationsbeschaffung nach SÜs identifizierten SÜs (siehe Abschnitt A6.1.1.1) wurde nur 1 SÜ herangezogen (für Daten zur Testgüte von iFOBT und zu unerwünschten Ereignissen der Koloskopie; zur Begründung siehe Abschnitte A6.1.2.1 und A6.1.2.3). Daten zur Testgüte der Koloskopie wurden 2 über andere Rechenschritte gefundenen SÜs entnommen (siehe Abschnitt A6.1.2.2). Tabelle 9 gibt eine Übersicht über die

herangezogenen SÜs mit Daten zur Testgüte des iFOBT und der Koloskopie sowie Daten zu unerwünschten Ereignissen der Koloskopie.

Tabelle 9: Herangezogene SÜs mit Daten zur Testgüte des iFOBT und der Koloskopie sowie Daten zu unerwünschten Ereignissen der Koloskopie

Studie	Verfügbare Dokumente [Zitat]	Inputparameter, für den SÜ als Informationsquelle herangezogen wurde
Lin 2021	[3,43]	Testgüte des iFOBT und unerwünschte Ereignisse der Koloskopie
Pickhardt 2011	[65]	Testgüte der Koloskopie
Zhao 2019	[66]	Testgüte der Koloskopie

### A6.1.2 Inputparameter zu klinischen Daten

Tabelle 10 und Tabelle 11 beinhalten die Inputparameter, die aus den klinischen Daten stammen.

Tabelle 10: Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität) von Koloskopie und iFOBT

Test	Wert	Quelle
<b>Koloskopie</b>		
Sensitivität Adenome	0,74	Zhao 2019 [66] Tab. 1
Sensitivität fortgeschrittene Adenome	0,91	Zhao 2019 [66] Tab. 1
Sensitivität KRK	0,947	Pickhardt 2011 [65] Text S. 399
Spezifität	1,0	klinische Expertenaussage
<b>iFOBT</b>		
Sensitivität Adenome	0,07	Lin 2021 [3] App. F Fig. 3
Sensitivität fortgeschrittene Adenome	0,25	oKFE-RL [6] Teil II. § 9 Abs. 1
Sensitivität KRK	0,74	Lin 2021 [3] Tab. 13
Spezifität	0,9367	Mittelwert der Spezifitäten für iFOBT-Adenome, fortgeschrittene Adenome und KRK Lin 2021 [3] App. F Fig. 3, oKFE-RL [6] Teil II. § 9 Abs. 1
iFOBT: immunologischer Test auf okkultes Blut im Stuhl; KRK: kolorektales Karzinom; oKFE-RL: Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme		

Tabelle 11: Unerwünschte Ereignisse der Koloskopie

Unerwünschtes Ereignis	Wahrscheinlichkeit	Quelle
schwere Blutungen + Perforationen	0,00214	Lin 2021 [3] Fig. 20, 22

### A6.1.2.1 Testgüte des iFOBT

Insgesamt 4 aktuelle SÜs mit Daten zur Testgüte von iFOBT wurden auf relevante Daten hin überprüft. Die Entscheidung, welcher SÜ (bzw. auch welchen SÜs) die Daten zur Testgüte entnommen werden sollten, wurde anhand folgender Überlegungen getroffen:

Für die Modellierung wurden Daten zur Testgüte von iFOBT in Bezug auf die Erkennung von nicht fortgeschrittenen Adenomen, fortgeschrittenen Adenomen sowie KRK benötigt.

Es ist bekannt, dass die Testgüte von iFOBT über zahlreiche Merkmale (wie z. B. die verwendeten Cut-offs) variiert. Leitend für die Auswahl der heranzuziehenden Testgütedaten war die Vorgabe der oKFE-RL, dass „für die Detektion von kolorektalen Karzinomen oder fortgeschrittenen Adenomen eine Sensitivität von mindestens 25 % und eine Spezifität von mindestens 90 % erreicht“ werden muss (Teil II. § 9 Abs. 1 der oKFE-RL [6]). Diese Anforderungen beziehen sich auf den kombinierten Endpunkt KRK und fortgeschrittene Adenome (auch als fortgeschrittene Neoplasien bezeichnet) und jeweils auf die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls der Sensitivität und der Spezifität [67].

Idealerweise würden vor diesem Hintergrund jene Testgütedaten in Bezug auf die Erkennung von nicht fortgeschrittenen Adenomen, fortgeschrittenen Adenomen und KRK heranzogen, für die die zuvor erwähnte Vorgabe aus der oKFE-RL in Bezug auf die Erkennung von fortgeschrittenen Neoplasien erfüllt ist.

Die SÜ Lin 2021 war die einzige überprüfte SÜ, die neben Testgütedaten für fortgeschrittene Neoplasien auch Daten für die relevanten Zielläsionen nicht fortgeschrittene Adenome, fortgeschrittene Adenome und das KRK lieferte.

Zwar unterschritten die Daten, die in Lin 2021 in Bezug auf die Erkennung von fortgeschrittenen Neoplasien für iFOBT berichtet wurden, die Vorgaben aus der oKFE-RL, jedoch handelte es sich um keine große Abweichung (in Lin 2021 berichtete gepoolte Daten zur Sensitivität für OC-Sensor: 0,25 (95 %-KI: [0,21; 0,31])). Da zudem die Daten zur Testgüte für das KRK mit den korrespondierenden Daten aus der einzigen alternativen SÜ, der SÜ Grobbee 2022, vergleichbar waren, wurden sämtliche Testgütedaten für iFOBT der SÜ Lin 2021 entnommen. Extrahiert wurden die in Lin 2021 metaanalytisch zusammengefassten Ergebnisse für die Sensitivität von iFOBT des Typs OC-Sensor in Bezug auf die Erkennung von nicht fortgeschrittenen Adenomen und KRK. Den Ergebnissen lagen Primärstudien mit der Koloskopie als Referenzstandard zugrunde. Die Testgüte in Bezug auf die Erkennung von fortgeschrittenen Adenomen wurde im Einklang mit den Vorgaben der oKFE-RL für fortgeschrittene Neoplasien auf 25 % (für die Sensitivität) festgesetzt. Die Spezifität für den iFOBT wurde für im Durchschnitt auf 93,67 % festgesetzt, berechnet als Mittelwert der Spezifitäten für Adenome, fortgeschrittene Adenome und KRK, wobei für die Spezifität der fortgeschrittenen Adenome 90 % in der Berechnung zugrunde gelegt wurden.



### **A6.1.2.2 Testgüte der Koloskopie**

Für die Modellierung wurden Daten zur Testgüte der Koloskopie in Bezug auf die Erkennung von nicht fortgeschrittenen Adenomen, fortgeschrittenen Adenomen und KRK benötigt.

Als Referenzstandard für die Koloskopie wurde ursprünglich die klinische Nachbeobachtung mit histologischer Kontrolle entnommener Proben festgelegt.

Mangels ausreichend verfügbarer Daten zur Testgüte auf Basis eines solchen Referenzstandards mussten alternative Optionen erwogen werden, um Aufschluss über die Testgüte der Koloskopie zu gewinnen.

Eine solche Option stellen sogenannte Tandemkoloskopiestudien dar, in denen jeweils bei derselben Person 2 Koloskopien durchgeführt werden (wobei die Zweitkoloskopie mit oder ohne technische Erweiterungen erfolgen kann). Es ist bekannt, dass bei wiederholter Durchführung der Koloskopie häufig Adenome entdeckt werden, die bei der initialen Koloskopie übersehen wurden. Der Anteil, der bei der Erstkoloskopie übersehenen Adenome an allen vorhandenen Adenomen, wird als Adenoma Miss Rate (AMR) bezeichnet [68]. Die Anzahl der bei der Erstkoloskopie übersehenen Adenome wird anhand der nur in der Zweitkoloskopie gefundenen Adenome ermittelt. Die Anzahl aller vorhandenen Adenome wird anhand der Summe der in Erst- und Zweitkoloskopie gefundenen Adenome ermittelt. Es handelt sich demnach um einen läsionsbasierten Kennwert (und nicht um einen patientenbasierten).

Über die AMR lässt sich zu einer läsionsbasierten Schätzung der Sensitivität kommen, indem aus der AMR der Anteil, der nicht übersehenen Adenome an allen Adenomen, errechnet wird.

Eine auf Basis der AMR bestimmte Sensitivität (Anteil der erkannten Adenome an allen Adenomen) wird als adäquateres Maß für die Testgüte der Koloskopie angesehen als die patientenbasierte Sensitivität (Anteil der Personen mit positivem Befund an allen Personen mit mind. 1 Adenom): Da auch einzelne übersehene Vorläuferläsionen mit Blick auf das fortbestehende KRK-Risiko relevant sind, ist es weniger bedeutsam, bei welchem Anteil der Personen mindestens 1 der vorhandenen Läsionen erkannt wird (patientenbasierte Sensitivität), als welcher Anteil der vorhandenen Adenome erkannt wird (läsionsbasierte Sensitivität).

Da bei einem relevanten Anteil der Personen, die sich einer Früherkennungskoloskopie unterziehen, mehr als 1 Polyp gefunden wird [69], würde eine patientenbasierte Auswertung die Sensitivität der Koloskopie als zu vorteilhaft erscheinen lassen. Da in Tandemkoloskopiestudien auch bei der wiederholten Koloskopie Läsionen übersehen worden sein können, stellt die auf Basis der AMR geschätzte Sensitivität eher eine Obergrenze für die wahre Sensitivität dar. Andererseits ist aber auch die Entdeckung nicht aller, aber der meisten

Adenome im Sinne des nachfolgenden Krebsrisikos nicht in Gänze als falsch-negativer Befund zu werten. Dass auch eine unvollständige Adenom-Entdeckung das Krebsrisiko senkt, relativiert daher die mögliche Überschätzung der Sensitivität wieder etwas.

Die Sensitivität der Koloskopie wurde daher anhand von Angaben zur AMR bestimmt.

Obwohl insgesamt 3 aktuelle SÜs mit Daten zur Testgüte der Koloskopie auf relevante Daten hin überprüft wurden, wurden die Testgütedaten letztlich keiner dieser SÜs entnommen, sondern 2 aus der Sichtung anderer Modellierungsstudien bekannter Metaanalysen.

Die beiden SÜs Lin 2021 und Yaghoobi 2023 lieferten Daten nur zu sehr wenigen Studien (4 [Lin 2021] bzw. 2 [Yaghoobi 2023] Studien). Die SÜ Jahn 2025 lieferte zwar Daten zur AMR, allerdings gingen in die Analysen weitaus weniger Studien ein als in die letztlich herangezogene SÜ Zhao 2019, da nur Tandemkoloskopiestudien eingeschlossen wurden, in denen eine konventionelle Koloskopie mit neuartigen koloskopischen Technologien verglichen wurde.

Daten zur Sensitivität der Koloskopie wurden daher aus 2 Studien, die in anderen Modellierungsstudien berichtet sind, entnommen: Daten zur Sensitivität der Koloskopie in Bezug auf die Erkennung von nicht fortgeschrittenen und fortgeschrittenen Adenomen wurden der SÜ Zhao 2019 entnommen (AMR und advanced AMR). Daten zur Sensitivität der Koloskopie in Bezug auf die Erkennung von KRK wurden der SÜ Pickhardt 2011 entnommen.

Für alle Läsionen wurden eine Spezifität der Koloskopie von 100 % angenommen. Während initial falsch-negative Befunde ohne wiederholte Koloskopie als solche bestehen bleiben, wird davon ausgegangen, dass initial falsch-positive Befunde in der Koloskopie im Rahmen der histologischen Untersuchung letztlich zu richtig-negativen Befunden werden (unter der Annahme, dass die histologische Untersuchung abgetragener Läsionen eine nahezu 100%ige Spezifität hat). Dieser Umgang mit in der Koloskopie initial falsch-positiven Befunden orientiert sich an den Konsequenzen, die eine Person infolge des initialen Koloskopieergebnisses erfährt. Da als einzige relevante Konsequenz eines initial falsch-positiven Befundes eine unnötigerweise erfolgte Polypektomie zu sehen ist, erscheint es angemessen, von einer 100%igen Spezifität der Koloskopie auszugehen.

#### **A6.1.2.3 Unerwünschte Ereignisse der Koloskopie**

Insgesamt 7 aktuelle SÜs mit Daten zu unerwünschten Ereignissen der Koloskopie wurden auf relevante Daten hin überprüft. Es wurde daher geprüft, aus welcher SÜ (bzw. aus welchen SÜs) die Daten zu extrahieren waren.

Für die Modellierung wurden Daten zu unerwünschten Ereignissen nach Früherkennungs-, Abklärungs-, Indikations- und Surveillance-Koloskopien benötigt. Früherkennungskoloskopien

bezeichnen Koloskopien, die als initiale KRK-Früherkennungsuntersuchung durchgeführt wurden. Abklärungskoloskopien bezeichnen im Kontext dieser Modellierung Koloskopien, die nach einem positiven iFOBT durchgeführt wurden. Indikationskoloskopien bezeichnen Koloskopien aufgrund von Symptomen oder aufgrund eines klinischen Verdachts. Surveillance-Koloskopien schließlich bezeichnen Koloskopien, die nach erfolgter Polypektomie zur Nachsorge durchgeführt wurden.

Aus der zu verwendenden SÜ sollten für möglichst viele dieser Koloskopie-Typen Daten vorliegen (entweder separat für die einzelnen Koloskopie-Typen oder in aggregierter Form).

Als für die Modellierung besonders relevante unerwünschte Ereignisse der Koloskopie wurden solche angesehen, die eine medizinische Behandlung erforderlich machten. Als in dieser Kategorie besonders relevante unerwünschte Ereignisse (einerseits aufgrund der medizinischen Relevanz und andererseits aufgrund der Häufigkeit des Auftretens) wurden schwere Blutungen sowie Perforationen betrachtet. Aus der zu verwendenden SÜ sollten daher mindestens zu diesen beiden Endpunkten Daten vorliegen (entweder separat pro Endpunkt oder für einen aus den beiden Endpunkten bestehenden kombinierten Endpunkt).

Daten zu unerwünschten Ereignissen der Koloskopie wurden der SÜ Lin 2021 entnommen. Die Daten der übrigen SÜs wurden aus den folgenden Gründen nicht herangezogen:

Die Daten von 4 SÜs wurden nicht herangezogen, da Daten nur für eine Untermenge der relevanten Endpunkte vorlagen (Adebisi 2024) oder da keine oder nur unzureichende Informationen zur Definition der Endpunkte vorlagen (Ding 2022, Fernandes 2025, Shaukat 2021). Diese nicht herangezogenen SÜs hatten zum Teil weitere Nachteile gegenüber der herangezogenen SÜ (keine metaanalytische Zusammenfassung [Ding 2022] oder fehlende Angaben dazu, wie viele und welche Studien analysiert wurden [Fernandes 2025 und Shaukat 2021]).

Die Daten aus 1 SÜ (Chandan 2022) wurden nicht herangezogen, da Daten nur für Abklärungskoloskopien vorlagen.

Die Daten aus 1 SÜ (Kindt 2023) wurden nicht herangezogen, da diese gegenüber der herangezogenen SÜ Lin 2021 hinsichtlich 2 Aspekten Nachteile aufwies: Es wurden Daten nur für 2 Koloskopie-Typen (nämlich Früherkennungs- und Abklärungskoloskopien) berichtet und es wurden die Daten für diese beiden Koloskopie-Typen nur separat berichtet. Nur in der SÜ Lin 2021 wurden Daten zu 3 Koloskopie-Typen (Früherkennungs-, Abklärungs- und Indikationskoloskopien) berichtet und waren diese Daten in aggregierter Form für alle 3 Koloskopie-Typen vorhanden.

Aus der herangezogenen SÜ Lin 2021 wurden die metaanalytisch zusammengefassten Ergebnisse zu den Endpunkten schwere Blutungen und Perforationen extrahiert, wobei Daten

für Früherkennungs-, Abklärungs- und Indikationskoloskopien zusammengefasst wurden. Es fehlten damit Daten zu Surveillance-Koloskopien. In der Analyse berücksichtigt wurden Daten zu schweren Blutungen und Perforationen, die im zeitlichen Zusammenhang zu einer Koloskopie aufgetreten sind. Schwere Blutungen waren definiert als Blutungen, die eine medizinische Behandlung erforderlich machten (z. B. Notaufnahme, Hospitalisierung, Transfusion, endoskopischer Eingriff, OP) oder die innerhalb der jeweiligen Studie als schwerwiegend („major“ oder „serious“) beschrieben wurden. Die gepoolten Angaben für schwere Blutungen und Perforationen wurden im Rahmen der vorliegenden Modellierung für den Endpunkt interventionspflichtige unerwünschte Ereignisse addiert. Dies geschah unter der Annahme, dass Personen mit schweren Blutungen und Personen mit Perforationen weitgehend disjunkte Gruppen sind (dass also der Anteil der Personen, die jeweils sowohl eine schwere Blutung als auch eine Perforation im zeitlichen Zusammenhang mit einer Koloskopie erlitten, vernachlässigbar ist). Obwohl auch Studien mit Ereignis-basierten (statt Patienten-basierten) Angaben in die Analyse eingingen, machten diese nur einen kleinen Teil aller in die Schätzung eingehenden Studien aus.

#### **A6.1.3 Informationsbeschaffung zu epidemiologischen Daten**

Die beim ZfKD angefragten Daten wurden teilweise genehmigt. Es wurden Daten zur geschlechts- und altersspezifischen KRK-Inzidenz, UICC-Stadienverteilung sowie geschlechts-, alters- und stadienabhängige intervallspezifischen relativen Überlebenswahrscheinlichkeiten für einen bestimmten Zeitraum nach Erstdiagnose übermittelt [70]. Lediglich die Übermittlung des Lebenszeitriskos wurde abgelehnt. Hierfür wäre eine konzeptionelle Auswertungsleistung seitens des ZfKD erforderlich, die nicht von § 8 Abs. 1 S. 2 Bundeskrebsregisterdatengesetz (BKRG) umfasst ist. Die konzeptionellen Überlegungen zu den Methoden, die erforderlich sind, um das Lebenszeitrisko, an Darmkrebs zu erkranken, konkret zu berechnen, sollen allein durch das IQWiG erfolgen. Das ZfKD kann die beantragte Auswertung im Rahmen seiner pflichtgemäßen Ermessenausübung nach § 8 Abs. 1 S. 2 BKRG daher nicht vornehmen. Im Übrigen erscheint es zweifelhaft, ob der genannte Indikator als „aggregiertes Datum“ im Sinne des § 8 Abs. 1 S. 2 BKRG anzusehen ist, denn in die erforderliche Berechnung müssten Daten aus dritten Quellen, d. h. außerhalb des Datensatzes nach dem BKRG einbezogen werden (u. a. Daten aus der Bevölkerungsstatistik zur Gesamtmortalität).

Die Sichtung weiterer Quellen (Landeskrebsregister) war damit nicht notwendig.

Die öffentlich zugängliche Sterbetafel für die deutsche Bevölkerung wurde für die geschlechts- und altersspezifischen Sterbewahrscheinlichkeiten zugrunde gelegt (Destatis. Sterbetafel nach Alter und Geschlecht 2021/2023 [71]).

#### A6.1.4 Inputparameter der Kalibrierung zum natürlichen Krankheitsverlauf

Da nicht alle Übergangswahrscheinlichkeiten im Modell bekannt sind bzw. über Beobachtungsdaten bezogen werden konnten, wurden diese Übergangswahrscheinlichkeiten mittels Kalibrierung geschätzt. Dies betrifft die Übergangswahrscheinlichkeiten von

- „Gesund“ zu „Adenom/serratiertes Polyp“,
- „Adenom/serratiertes Polyp“ zu „fortgeschrittenes Adenom/serratiertes Polyp“,
- „fortgeschrittenes Adenom/serratiertes Polyp“ zu „unentdeckter Darmkrebs UICC-Stadium I“,
- „unentdeckter Darmkrebs UICC-Stadium I“ zu „unentdeckter Darmkrebs UICC-Stadium II“,
- „unentdeckter Darmkrebs UICC-Stadium II“ zu „unentdeckter Darmkrebs UICC-Stadium III“,
- „unentdeckter Darmkrebs UICC-Stadium III“ zu „unentdeckter Darmkrebs UICC-Stadium IV“ sowie
- die UICC-spezifischen symptomatischen Entdeckungsraten.

Für die Kalibrierung der Übergangswahrscheinlichkeiten im Modell mittels Bound Optimization by Quadratic Approximation (BOBYQA)-Optimierung wurden alle Parameter simultan auf Basis der altersspezifischen Inzidenz in Deutschland sowie die UICC-Stadienverteilung aus dem Jahr 2001, also aus einem Setting ohne organisiertes Screening, geschätzt. Damit wird angenommen, dass sich die momentane Darmkrebsinzidenz in einem hypothetischen Setting ohne Screening nicht von der tatsächlichen damaligen Inzidenz ohne Screening unterscheidet, d. h. die Inzidenz ohne Screening gleichgeblieben wäre. Auch wird für das Modell angenommen, dass Männer eine höhere symptomatische Entdeckungsrate aufweisen als Frauen. Es erscheint plausibel, dass die „Schwelle“ an KRK zu denken bei Männern – aufgrund einer höheren Inzidenz – niedriger als bei Frauen ist.

Für die Kalibrierung wurden als Startwerte die Progressionswahrscheinlichkeiten für den natürlichen Krankheitsverlauf aus der österreichischen Modellierungsstudie [16] übernommen. Diese Startparameterwerte wurden durch eine klinische Einschätzung modifiziert und solange angepasst, dass die vom Modell berechneten entdeckten Darmkrebsfälle die beobachteten geschlechts- und altersspezifischen Darmkrebsinzidenzen und die Stadienverteilung entdeckter Darmkrebsfälle in Deutschland vor Einführung eines organisierten Screenings [70] gut widerspiegeln, wobei der altersspezifischen Darmkrebsinzidenz eine höhere Priorität eingeräumt wurde als der Stadienverteilung. Tabelle 12 beinhaltet die kalibrierten Übergangswahrscheinlichkeiten des natürlichen Krankheitsverlaufs, während Tabelle 13 die Zielparameter der Kalibrierung zusammenfasst.

Tabelle 12: Kalibrierte Modellparameter des natürlichen Krankheitsverlaufs

Übergang von	Nach	Alter (Jahre)	Jährliche Wahrscheinlichkeiten nach Geschlecht		Quelle
			Weiblich	Männlich	
Gesund	Adenom/serratiierter Polyp	0–19	0,001–0,002	0,001–0,003	Kalibrierung. Die Werte werden interpoliert.
		20–29	0,0025–0,004	0,0025–0,005	
		30–39	0,004–0,009	0,004–0,009	
		40–44	0,009–0,015	0,009–0,015	
		45–49	0,010–0,029	0,010–0,029	
		50–54	0,015–0,022	0,015–0,030	
		55–59	0,017–0,020	0,017–0,031	
		60–64	0,018–0,020	0,018–0,031	
		65–69	0,019–0,021	0,019–0,032	
		70–74	0,017–0,020	0,017–0,029	
		75–84	0,011–0,016	0,011–0,023	
		85–120	0,005–0,010	0,005–0,010	
Adenom/serratiierter Polyp	Fortgeschrittenes Adenom/serratiierter Polyp	0–19	0,005–0,011	0,005–0,011	
		20–39	0,006–0,011	0,006–0,011	
		40–49	0,009–0,018	0,009–0,016	
		50–54	0,010–0,027	0,010–0,027	
		55–59	0,020–0,032	0,020–0,033	
		60–64	0,022–0,029	0,022–0,037	
		65–69	0,023–0,029	0,023–0,037	
		70–74	0,026–0,036	0,026–0,033	
		75–84	0,017–0,030	0,017–0,029	
		85–120	0,005–0,027	0,005–0,010	
Fortgeschrittenes Adenom/serratiierter Polyp	unentdeckter Darmkrebs UICC-Stadium I	0–19	0,027	0,027	Kalibrierung.
		20–54	0,030	0,030	
		55–59	0,031	0,031	
		60–64	0,034	0,034	
		65–69	0,043	0,043	
		70–74	0,058	0,058	
		75–120	0,068	0,068	
unentdeckter Darmkrebs UICC-Stadium I	unentdeckter Darmkrebs UICC-Stadium II	alle	0,200	0,238	
unentdeckter Darmkrebs UICC-Stadium II	unentdeckter Darmkrebs UICC-Stadium III	alle	0,597	0,775	
unentdeckter Darmkrebs UICC-Stadium III	unentdeckter Darmkrebs UICC-Stadium IV	alle	0,738	0,992	
unentdeckter Darmkrebs UICC-Stadium I	symptomatisch entdeckter UICC I	alle	0,168	0,204	
unentdeckter Darmkrebs UICC-Stadium II	symptomatisch entdeckter UICC II	alle	0,216	0,268	
unentdeckter Darmkrebs UICC-Stadium III	symptomatisch entdeckter UICC III	alle	0,500	0,572	
unentdeckter Darmkrebs UICC-Stadium IV	symptomatisch entdeckter UICC IV	alle	0,747	0,810	
UICC: Union for International Cancer Control Classification					

Tabelle 13: Zielparameter der Kalibrierung

Kalibrierungsparameter	Altersspezifische Inzidenz von Kolorektalkarzinomen in rohen Raten pro 100 000 Personen für das Jahr 2001		
Alter (Jahre)	Werte Männer	Werte Frauen	Quelle
0–14	0	0	Inzidenzdaten des Zentrums für Krebsregisterdaten beim Robert Koch-Institut [70]
15–19	1,53	3,19	
20–29	5,93	8,91	
30–34	4,45	2,61	
35–39	13,04	9,40	
40–44	20,52	17,87	
45–49	53,38	44,59	
50–54	110,14	71,64	
55–59	191,56	132,87	
60–64	323,25	181,85	
65–69	465,04	255,67	
70–74	665,78	407,71	
75–79	805,53	544,11	
	Stadienverteilung von entdeckten Kolorektalkarzinomen		
UICC-Stadien	Werte (ohne fehlende Werte)		Quelle
UICC I	18,3 %		Inzidenzdaten des Zentrums für Krebsregisterdaten beim Robert Koch-Institut [70]
UICC II	28,1 %		
UICC III	31,7 %		
UICC IV	21,9 %		
UICC: Union for International Cancer Control Classification			

Die darmkrebsspezifische Mortalität wurde auf Basis von geschlechts-, alters-, stadien- und intervallspezifische relative Überlebenswahrscheinlichkeiten für einen Zeitraum von 15 Jahren nach Erstdiagnose vom ZfKD bereitgestellt (Tabelle 14, Tabelle 15, Tabelle 16, Tabelle 17).

Tabelle 14: Intervallspezifische relative Überlebenswahrscheinlichkeit für Patientinnen und Patienten mit entdecktem Kolorektalkarzinom mit Stadium UICC I nach Alter, Geschlecht und Jahr der Erstdiagnose (mehrseitige Tabelle)

<b>UICC I Frauen</b>	<b>Altersgruppen (Jahre)</b>					
<b>Jahr nach Erstdiagnose</b>	<b>0–14</b>	<b>15–44</b>	<b>45–54</b>	<b>55–64</b>	<b>65–74</b>	<b>75+</b>
0. Jahr	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
1. Jahr	99,63 %	99,63 %	99,63 %	98,95 %	97,21 %	93,40 %
2. Jahr	99,69 %	99,69 %	99,69 %	99,46 %	99,44 %	100 %
3. Jahr	99,19 %	99,19 %	99,19 %	99,49 %	98,77 %	100 %
4. Jahr	100 %	100 %	100 %	99,54 %	98,44 %	100 %
5. Jahr	100 %	100 %	100 %	99,55 %	99,17 %	100 %
6. Jahr	97,31 %	97,31 %	97,31 %	98,75 %	98,59 %	100 %
7. Jahr	100 %	100 %	100 %	98,50 %	97,86 %	100 %
8. Jahr	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
9. Jahr	100 %	100 %	100 %	99,36 %	100 %	100 %
10. Jahr	98,87 %	98,87 %	98,87 %	99,85 %	98,99 %	100 %
11. Jahr	97,96 %	97,96 %	97,96 %	99,35 %	99,52 %	100 %
12. Jahr	99,72 %	99,72 %	99,72 %	99,40 %	100 %	98,47 %
13. Jahr	97,80 %	97,80 %	97,80 %	99,12 %	100 %	100 %
14. Jahr	99,67 %	99,67 %	99,67 %	100 %	100 %	100 %
15. Jahr	99,62 %	99,62 %	99,62 %	99,17 %	99,27 %	100 %
<b>UICC I Männer</b>						
0. Jahr	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
1. Jahr	100 %	100 %	98,95 %	98,72 %	94,51 %	88,84 %
2. Jahr	100 %	100 %	99,50 %	98,64 %	97,88 %	100 %
3. Jahr	98,20 %	98,20 %	98,10 %	99,00 %	98,79 %	100 %
4. Jahr	100 %	100 %	98,95 %	96,54 %	99,23 %	100 %
5. Jahr	97,93 %	97,93 %	98,26 %	97,85 %	98,82 %	100 %
6. Jahr	100 %	100 %	99,36 %	99,88 %	98,64 %	99,41 %
7. Jahr	100 %	100 %	100 %	98,22 %	99,94 %	100 %
8. Jahr	100 %	100 %	100 %	98,69 %	98,63 %	99,89 %
9. Jahr	100 %	100 %	99,52 %	98,91 %	98,32 %	100 %
10. Jahr	100 %	100 %	98,68 %	98,81 %	99,25 %	100 %
11. Jahr	100 %	100 %	99,34 %	100 %	99,39 %	98,32 %
12. Jahr	100 %	100 %	100 %	98,90 %	98,35 %	96,31 %
13. Jahr	100 %	100 %	100 %	98,98 %	100 %	100 %
14. Jahr	100 %	100 %	100 %	98,35 %	98,70 %	100 %
15. Jahr	100 %	100 %	98,13 %	98,27 %	98,21 %	100 %



Tabelle 14: Intervallspezifische relative Überlebenswahrscheinlichkeit für Patientinnen und Patienten mit entdecktem Kolorektalkarzinom mit Stadium UICC I nach Alter, Geschlecht und Jahr der Erstdiagnose (mehreseitige Tabelle)

UICC I Frauen	Altersgruppen (Jahre)					
Jahr nach Erstdiagnose	0–14	15–44	45–54	55–64	65–74	75+
<p>UICC: Union for International Cancer Control Classification</p> <p><b>0–14:</b> Fälle unter 15 Jahren sind nicht nur äußerst selten (ca. 30 Fälle/Jahr), sie werden auch inzwischen nicht mehr in allen Landeskrebsregistern erfasst. Vom Deutschen Kinderkrebsregister erhält das Zentrum für Krebsregisterdaten beim Robert Koch-Institut allerdings nur aggregierte Daten zur Inzidenz, so dass keine sinnvollen Überlebensraten berechnen werden können. Es wurden daher die Werte aus der nächstälteren Altersgruppe zugrunde gelegt.</p>						

Tabelle 15: Intervallspezifische relative Überlebenswahrscheinlichkeit für Patientinnen und Patienten mit entdecktem Kolorektalkarzinom mit Stadium UICC II nach Alter, Geschlecht und Jahr der Erstdiagnose

<b>UICC II Frauen</b>	<b>Altersgruppen (Jahre)</b>					
<b>Jahr nach Erstdiagnose</b>	<b>0–14</b>	<b>15–44</b>	<b>45–54</b>	<b>55–64</b>	<b>65–74</b>	<b>75+</b>
0. Jahr	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
1. Jahr	99,66 %	99,66 %	99,66 %	96,97 %	95,02 %	88,35 %
2. Jahr	99,69 %	99,69 %	99,69 %	97,17 %	97,24 %	97,19 %
3. Jahr	98,10 %	98,10 %	98,10 %	98,48 %	97,32 %	97,58 %
4. Jahr	97,16 %	97,16 %	97,16 %	97,61 %	98,04 %	99,45 %
5. Jahr	98,22 %	98,22 %	98,22 %	97,98 %	97,92 %	98,72 %
6. Jahr	96,46 %	96,46 %	96,46 %	99,18 %	97,35 %	99,69 %
7. Jahr	98,59 %	98,59 %	98,59 %	97,32 %	96,76 %	97,57 %
8. Jahr	97,91 %	97,91 %	97,91 %	99,35 %	98,09 %	100 %
9. Jahr	99,82 %	99,82 %	99,82 %	98,35 %	100 %	98,94 %
10. Jahr	99,84 %	99,84 %	99,84 %	100 %	96,99 %	100 %
11. Jahr	100 %	100 %	100 %	98,59 %	97,77 %	100 %
12. Jahr	100 %	100 %	100 %	99,87 %	98,72 %	100 %
13. Jahr	97,61 %	97,61 %	97,61 %	99,56 %	99,13 %	100 %
14. Jahr	96,74 %	96,74 %	96,74 %	98,69 %	99,74 %	100 %
15. Jahr	100 %	100 %	100 %	99,12 %	97,84 %	100 %
<b>UICC II Männer</b>						
0. Jahr	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
1. Jahr	99,11 %	99,11 %	97,66 %	96,28 %	91,81 %	86,67 %
2. Jahr	99,09 %	99,09 %	97,00 %	97,75 %	96,35 %	97,12 %
3. Jahr	100 %	100 %	99,61 %	97,17 %	97,69 %	98,74 %
4. Jahr	98,85 %	98,85 %	97,86 %	95,40 %	96,97 %	98,11 %
5. Jahr	100 %	100 %	96,44 %	97,70 %	95,95 %	98,11 %
6. Jahr	100 %	100 %	97,48 %	97,89 %	96,74 %	96,68 %
7. Jahr	98,42 %	98,42 %	96,81 %	97,37 %	98,00 %	97,47 %
8. Jahr	100 %	100 %	98,52 %	99,18 %	97,66 %	98,87 %
9. Jahr	100 %	100 %	97,81 %	98,83 %	95,83 %	96,58 %
10. Jahr	95,87 %	95,87 %	99,78 %	98,28 %	95,29 %	98,83 %
11. Jahr	97,30 %	97,30 %	99,84 %	98,01 %	97,12 %	100 %
12. Jahr	98,85 %	98,85 %	98,76 %	99,54 %	96,51 %	100 %
13. Jahr	100 %	100 %	98,88 %	96,69 %	100 %	99,37 %
14. Jahr	100 %	100 %	100 %	99,70 %	98,15 %	100 %
15. Jahr	98,48 %	98,48 %	100 %	99,44 %	100 %	100 %
UICC: Union for International Cancer Control Classification						

Tabelle 16: Intervallspezifische relative Überlebenswahrscheinlichkeit für Patientinnen und Patienten mit entdecktem Kolorektalkarzinom mit Stadium UICC III nach Alter, Geschlecht und Jahr der Erstdiagnose

<b>UICC III Frauen</b>	<b>Altersgruppen (Jahre)</b>					
<b>Jahr nach Erstdiagnose</b>	<b>0–14</b>	<b>15–44</b>	<b>45–54</b>	<b>55–64</b>	<b>65–74</b>	<b>75+</b>
0. Jahr	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
1. Jahr	98,28 %	98,28 %	98,28 %	95,26 %	90,30 %	84,10 %
2. Jahr	96,54 %	96,54 %	96,54 %	95,66 %	92,72 %	91,22 %
3. Jahr	97,15 %	97,15 %	97,15 %	95,79 %	93,75 %	93,25 %
4. Jahr	96,22 %	96,22 %	96,22 %	96,21 %	96,25 %	94,29 %
5. Jahr	96,90 %	96,90 %	96,90 %	96,52 %	94,38 %	96,65 %
6. Jahr	97,20 %	97,20 %	97,20 %	98,48 %	97,55 %	96,54 %
7. Jahr	98,36 %	98,36 %	98,36 %	97,98 %	98,75 %	99,17 %
8. Jahr	98,80 %	98,80 %	98,80 %	99,30 %	99,55 %	98,57 %
9. Jahr	99,36 %	99,36 %	99,36 %	98,13 %	98,97 %	99,96 %
10. Jahr	98,84 %	98,84 %	98,84 %	100 %	98,80 %	100 %
11. Jahr	98,85 %	98,85 %	98,85 %	99,46 %	97,20 %	99,56 %
12. Jahr	98,82 %	98,82 %	98,82 %	98,59 %	98,93 %	100 %
13. Jahr	99,45 %	99,45 %	99,45 %	97,79 %	96,58 %	100 %
14. Jahr	100 %	100 %	100 %	99,82 %	97,27 %	100 %
15. Jahr	99,41 %	99,41 %	99,41 %	98,46 %	98,60 %	100 %
<b>UICC III Männer</b>						
0. Jahr	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
1. Jahr	99,35 %	99,35 %	97,39 %	95,74 %	92 %	82,77 %
2. Jahr	96,26 %	96,26 %	96,13 %	94,06 %	94,66 %	90,79 %
3. Jahr	91,57 %	91,57 %	96,06 %	95,75 %	94,76 %	89,53 %
4. Jahr	96,95 %	96,95 %	94,75 %	93,85 %	93,87 %	91,33 %
5. Jahr	93,25 %	93,25 %	97,18 %	95,40 %	94,37 %	93,74 %
6. Jahr	97,97 %	97,97 %	96,80 %	97,22 %	95,42 %	95,02 %
7. Jahr	100 %	100 %	98,50 %	96,34 %	96,38 %	99,08 %
8. Jahr	99,05 %	99,05 %	98,03 %	96,95 %	95,81 %	94,80 %
9. Jahr	98,84 %	98,84 %	98,28 %	97,44 %	98,18 %	99,47 %
10. Jahr	100 %	100 %	99,10 %	99,51 %	97,52 %	95,90 %
11. Jahr	98,96 %	98,96 %	99,65 %	99,14 %	96,88 %	100 %
12. Jahr	100 %	100 %	99,70 %	97,52 %	96,56 %	100 %
13. Jahr	99 %	99 %	100 %	97,97 %	98,37 %	97,15 %
14. Jahr	97,34 %	97,34 %	98,83 %	99,26 %	97,94 %	100 %
15. Jahr	100 %	100 %	100 %	97,90 %	97,77 %	100 %
UICC: Union for International Cancer Control Classification						

Tabelle 17: Intervallspezifische relative Überlebenswahrscheinlichkeit für Patientinnen und Patienten mit entdecktem Kolorektalkarzinom mit Stadium UICC IV nach Alter, Geschlecht und Jahr der Erstdiagnose

<b>UICC IV Frauen</b>	<b>Altersgruppen (Jahre)</b>					
<b>Jahr nach Erstdiagnose</b>	<b>0–14</b>	<b>15–44</b>	<b>45–54</b>	<b>55–64</b>	<b>65–74</b>	<b>75+</b>
0. Jahr	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
1. Jahr	80,25 %	80,25 %	80,25 %	70,59 %	59,88 %	35,58 %
2. Jahr	77,65 %	77,65 %	77,65 %	69,18 %	68,41 %	56,25 %
3. Jahr	75,10 %	75,10 %	75,10 %	66,30 %	74,01 %	70,55 %
4. Jahr	86,38 %	86,38 %	86,38 %	77,79 %	73,94 %	74,61 %
5. Jahr	75,57 %	75,57 %	75,57 %	88,18 %	84,53 %	83,02 %
6. Jahr	87,17 %	87,17 %	87,17 %	86,98 %	83,91 %	87,88 %
7. Jahr	94,12 %	94,12 %	94,12 %	86,16 %	91,59 %	89,48 %
8. Jahr	92,78 %	92,78 %	92,78 %	98,15 %	87,87 %	99,38 %
9. Jahr	98,44 %	98,44 %	98,44 %	94,47 %	99,60 %	100 %
10. Jahr	96,06 %	96,06 %	96,06 %	96,20 %	95,14 %	100 %
11. Jahr	91,06 %	91,06 %	91,06 %	96,09 %	98,79 %	100 %
12. Jahr	90,51 %	90,51 %	90,51 %	99,89 %	100 %	100 %
13. Jahr	92,80 %	92,80 %	92,80 %	97,93 %	100 %	100 %
14. Jahr	98,04 %	98,04 %	98,04 %	91,56 %	99,79 %	100 %
15. Jahr	95,28 %	95,28 %	95,28 %	99,39 %	100 %	100 %
<b>UICC IV Männer</b>						
0. Jahr	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
1. Jahr	70,33 %	70,33 %	75,39 %	69,47 %	60,85 %	42,29 %
2. Jahr	74 %	74 %	75,35 %	72,50 %	68,62 %	63,94 %
3. Jahr	84,84 %	84,84 %	82,44 %	72,51 %	66,23 %	63,14 %
4. Jahr	83,62 %	83,62 %	77,54 %	79,57 %	73,39 %	74,29 %
5. Jahr	83,22 %	83,22 %	83,81 %	84,87 %	79,05 %	85,63 %
6. Jahr	83,20 %	83,20 %	83,95 %	83,23 %	82,16 %	89,31 %
7. Jahr	100 %	100 %	91,95 %	86,88 %	88,80 %	79,57 %
8. Jahr	96,59 %	96,59 %	86,38 %	90,43 %	91,54 %	100 %
9. Jahr	92,68 %	92,68 %	92,28 %	91,30 %	94,15 %	100 %
10. Jahr	91,72 %	91,72 %	96,49 %	93,75 %	93,32 %	97,56 %
11. Jahr	100 %	100 %	94,16 %	94,89 %	99,27 %	100 %
12. Jahr	100 %	100 %	92,35 %	91,66 %	99,28 %	100 %
13. Jahr	91,05 %	91,05 %	100 %	97,39 %	100 %	100 %
14. Jahr	100 %	100 %	99,35 %	99,90 %	99,37 %	100 %
15. Jahr	87,09 %	87,09 %	92,27 %	100 %	100 %	100 %
UICC: Union for International Cancer Control Classification						

### A6.1.5 Ergebnisse der Kalibrierung und Validierung

In Abbildung 12 bzw. Abbildung 13 sind die Ergebnisse der Kalibrierung für die Inzidenz von symptomatisch entdecktem Darmkrebs in der Strategie „Kein Screening“<sup>4</sup> im Vergleich zur altersspezifischen Inzidenz vom ZfKD aus 2001 in Deutschland [70], also vor Einführung eines organisierten Screeningprogramms, für Männer bzw. Frauen dargestellt. Zwischen den beobachteten und vom Modell berechneten (modellierten) Daten ergibt sich eine gute Übereinstimmung.

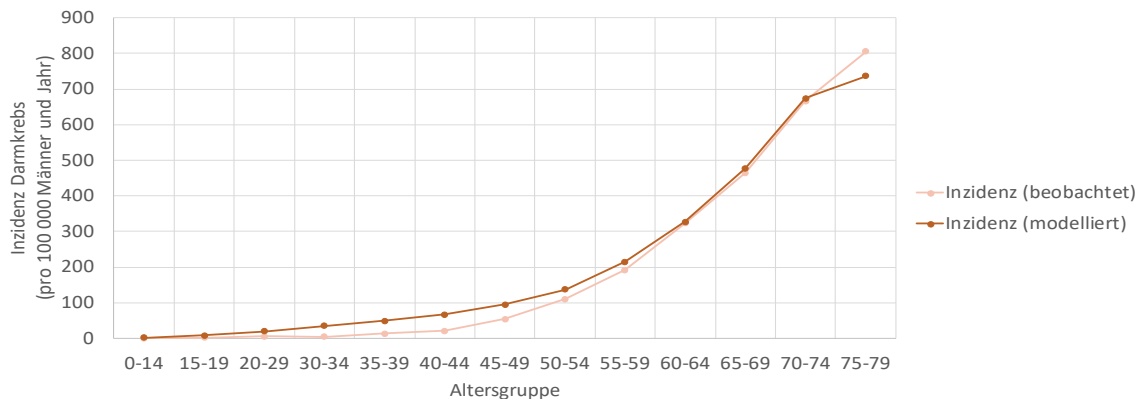


Abbildung 12: Kalibrierungsergebnis altersspezifische jährliche KRK-Inzidenzrate pro 100 000 Männern

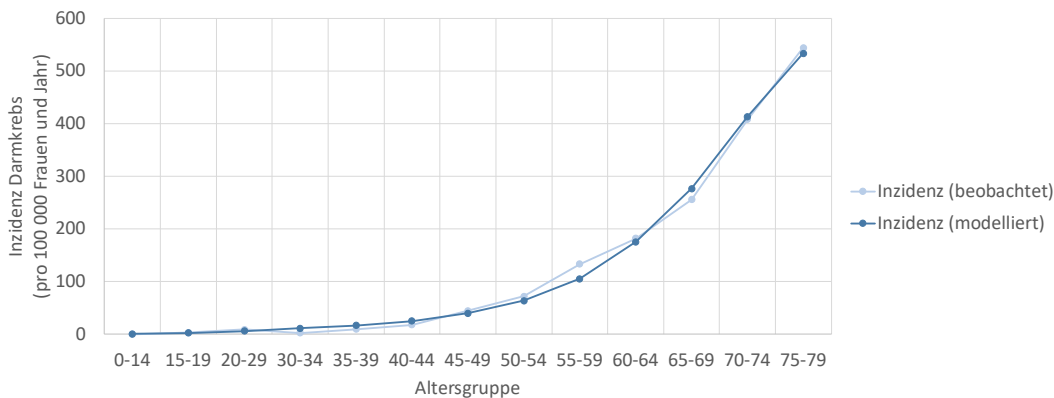


Abbildung 13: Kalibrierungsergebnis altersspezifische jährliche KRK-Inzidenzrate pro 100 000 Frauen

In Abbildung 14 bzw. Abbildung 15 sind die Ergebnisse der Kalibrierung für die Stadienverteilung der initial diagnostizierten KRK in der Strategie „Kein Screening“ im Vergleich zur bekannten Stadienverteilung vom ZfKD (mit fehlenden Werten) aus dem Jahr 2001 in Deutschland [70] veranschaulicht. Es ergibt sich eine Abweichung insbesondere im UICC I-Stadium. Jedoch ist die beobachtete Stadienverteilung durch einen hohen Anteil

<sup>4</sup> Unter „keinem Screening“ wird ein opportunistisches bzw. ein unsystematisches Screening verstanden.

(29,8 %) fehlender Werte auch unsicher. Daher ist eine gewisse Abweichung des Modells zu den beobachteten Werten akzeptabel.

Ein zu der damaligen Zeit vorherrschendes Screening mittels gFOBT und digital rektaler Untersuchung lässt einen zum Teil bereits früher diagnostizierten Anteil an Tumoren nicht gänzlich implausibel erscheinen.

Daraus ergibt sich, dass die Modellschätzung für die Effektivität des Screenings eher eine Unterschätzung darstellt, da durch das Screening potenziell ein geringer Anteil an Fällen in ein früheres Stadium vorverlegt werden kann.

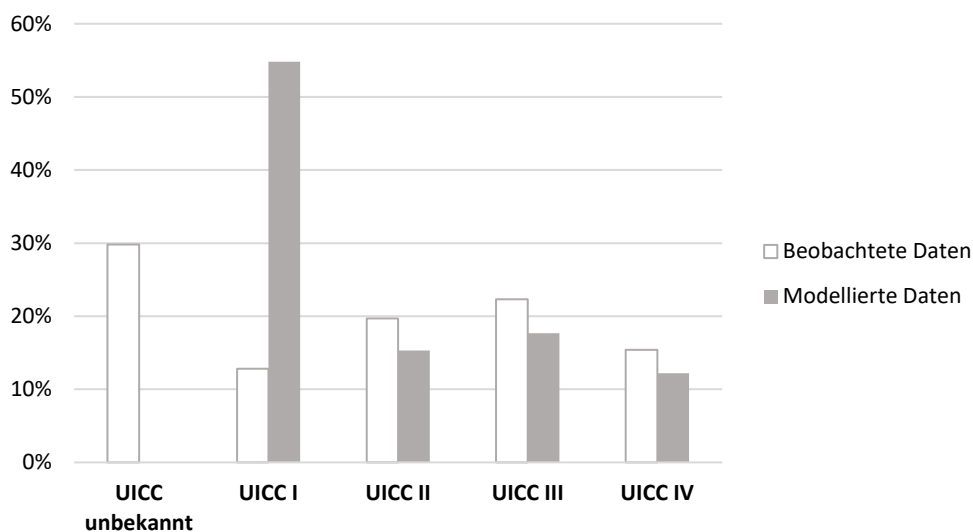


Abbildung 14: Kalibrierungsergebnis UICC-Stadienverteilung entdeckter KRK-Fälle bei Männern

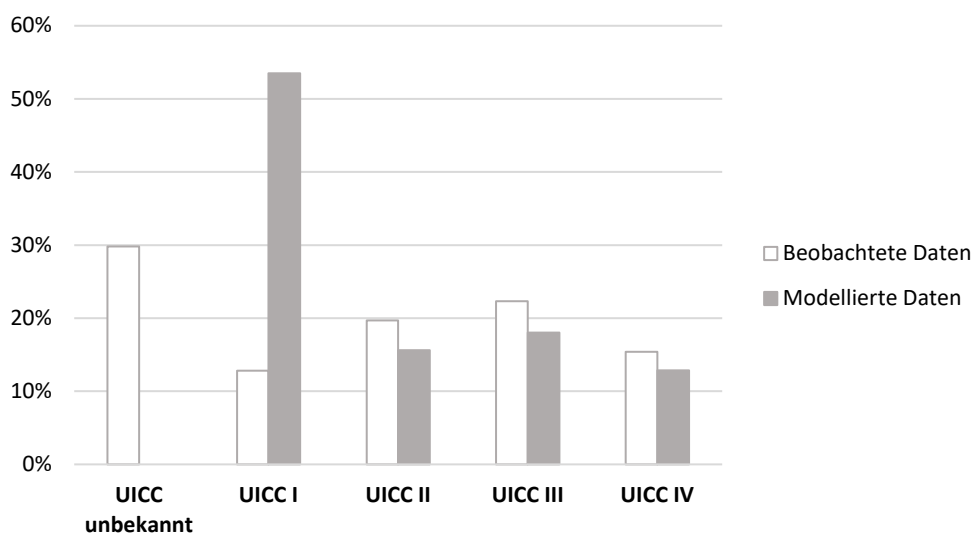


Abbildung 15: Kalibrierungsergebnis UICC-Stadienverteilung entdeckter KRK-Fälle bei Frauen

Zur Validierung des Modells wurde die Augenscheinvalidität überprüft, indem die Modellstruktur im Team mit den externen Sachverständigen diskutiert wurde. Die technische Validität wurde durch Plausibilitäts- und Extremwertanalysen (z. B. systematische Inspektion der Modell-Outputs, extreme Veränderung der Inputparameter und Überprüfung der Auswirkungen auf die Ergebnisse) geprüft.

Für den Abschlussbericht ist eine externe Validierung geplant (siehe Abschnitt A3.2.7).

## **A6.2 Ergebnisse der Basisfallanalyse**

Die Basisfallanalysen wurden für eine Kohorte von Männern bzw. Frauen mit einer regelmäßigen und vollständigen Teilnahme am Screening (100 % Teilnahme) und vollständigen Compliance bei Abklärung von positiven Befunden und Surveillance durchgeführt und spiegelt somit die Effektivität unter idealen Bedingungen wider. Es wird davon ausgegangen, dass alle Personen exakt in dem Lebensalter am Screening teilnehmen, wie sie erstmalig Anspruch haben. Es werden Durchschnittswerte zu den folgenden gesundheitsbezogenen Endpunkten über einen lebenslangen Zeithorizont berechnet:

### **1) Vorteile**

- a) verbleibende Restlebenserwartung ab dem 35. Lebensjahr (in Jahren) pro Person
- b) Darmkrebstodesfälle im Vergleich zu keinem Screening pro 1000 Personen
- c) vermiedene Darmkrebsfälle pro 1000 Personen

### **2) Nachteile**

- a) absolute Anzahl von (falsch)-positiven Testergebnissen pro 1000 Personen
- b) absolute Anzahl an unerwünschten Ereignissen pro 1000 Personen
- c) Anzahl an Koloskopien pro 1000 Personen

### **3) Abwägungsmaße**

- a) zusätzliche Koloskopien pro zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall pro Person
- b) zusätzliche Koloskopien pro gewonnenem Lebensjahr pro Person

Die Ergebnisse beziehen sich auf den Durchschnitt. Einzelne Personen können mehr oder weniger vom Screening profitieren.

## **A6.2.1 Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten**

### **A6.2.1.1 Restlebenserwartung ab dem 35. Lebensjahr**

In Tabelle 18 und Tabelle 19 werden für jede der untersuchten Screeningstrategien die durchschnittliche Restlebenserwartung (in Jahren) für 35-jährige Männer bzw. Frauen

dargestellt. Außerdem wird das Inkrement zur aktuellen Screeningstrategie sowie zu keinem Screening angegeben.

Ohne Screening weisen Männer bzw. Frauen durchschnittlich eine Restlebenserwartung (nach dem 35. Lebensjahr) von 41,98 bzw. 47,11 Jahren bezogen auf. Ein Darmkrebscreening erhöht die durchschnittliche Restlebenserwartung um 0,18 bis 0,28 Jahre bei den iFOBT-basierten Strategien und 0,37 bis 0,48 Jahre bei den koloskopiebasierten Strategien bei den Männern und um 0,14 bis 0,21 Jahren (iFOBT-basierte Strategien) und 0,24 bis 0,30 (koloskopiebasierte Strategien) Jahre bei den Frauen.

Tabelle 18 und Tabelle 19 lässt sich zudem entnehmen, dass mit der Erhöhung der maximal möglichen Anzahl auf 3 und 4 Koloskopien bei Männern und Frauen ein größerer Gewinn erzielt werden kann als mit 2 Koloskopien, die dem derzeitigen Standard entsprechen. Bei Frauen zeigt sich der höchste Zuwachs an Lebenszeit bei einer 4. Koloskopie. Zudem geht eine Herabsetzung der Altersuntergrenze mit einem höheren durchschnittlichen Gewinn an Lebenszeit einher als die aktuell geltende Altersuntergrenze von 50 Jahren beizubehalten (mit Ausnahme einer Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 2 Koloskopien [Koloskopie 10J, 45 und 55]). Im Hinblick auf die Intervalllänge der Koloskopie ist ein 20-jähriges Intervall gegenüber 15- und 10-jährigen Intervallen bei Männern und gegenüber der Mehrzahl der 15- und 10-jährigen Intervalle bei den Frauen unterlegen.

Abbildung 16 und Abbildung 17 zeigen die gewonnenen Lebensjahre für die evaluierten Screeningstrategien im Vergleich zu keinem Screening und dem aktuellen Screening für jeweils 1000 Personen. Bei den iFOBT-basierten Strategien erzielt das intensivste Screening den höchsten Gewinn an Lebenszeit ab einem Lebensalter von 35 Jahren, d. h. ein iFOBT jedes Jahr im Alter ab 50 Jahren (iFOBT [1J ab 50]) für Frauen und Männer.

Bei den koloskopiebasierten Strategien liefert bei den Männern die Strategie Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 35 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [15J, 35, 50 und 65]) einen geringfügig höheren Gewinn an inkrementellen Lebensjahren im Vergleich zu der Strategie mit der höchsten Anzahl an Koloskopien, Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 4 Koloskopien (Koloskopie [10J, 45, 55, 65 und 75]), und einer Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 40 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [15J, 40, 55 und 70]), vergleiche Abbildung 18. Bei den Frauen erzielt neben der Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 35 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [15J, 35, 50 und 65]) auch das intensivste Screening den höchsten Gewinn an Lebenszeit; Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 4 Koloskopien (Koloskopie [10J, 45, 55, 65 und 75]), vergleiche Abbildung 19.



Tabelle 18: Restlebenserwartung pro Person (Männer)

Strategie	Restlebenserwartung pro Person (ab dem 35. Lebensjahr)		
	Lebensjahr	Inkrementelle Lebensjahre vs. Kein Screening	Inkrementelle Lebensjahre vs. Aktuelles Screening
Kein Screening	41,98	0	iFOBT: -0,19 Koloskopie: -0,38
<b>iFOBT (Screeningintervall, Alter)</b>			
<b>Prüfstrategien in Fragestellung 1 (inklusive Referenz- und Validierungsstrategie)</b>			
iFOBT (2J, ab 35)	42,22	+0,24	+0,05
iFOBT (2J, ab 40)	42,21	+0,22	+0,04
iFOBT (2J, ab 45)	42,19	+0,21	+0,02
iFOBT (3J, ab 35)	42,16	+0,18	-0,01
iFOBT (2J, ab 50, REF)	42,17	+0,19	0
iFOBT (50–54: 1J, ab 55: 2J, Validierung)	42,18	+0,20	+0,01
<b>Ergänzende Prüfstrategie</b>			
iFOBT (1J, ab 50)	42,26	+0,28	+0,09
<b>Koloskopie (Screeningintervall, Alter)</b>			
<b>Prüfstrategien in Fragestellung 1 (inklusive Referenz- und Validierungsstrategie)</b>			
Koloskopie (10J, 40, 50 und 60)	42,43	+0,45	+0,07
Koloskopie (10J, 45 und 55)	42,35	+0,37	-0,01
Koloskopie (10J, 45, 55, 65 und 75)	42,45	+0,47	+0,10
Koloskopie (15J, 35, 50 und 65)	42,46	+0,48	+0,10
Koloskopie (15J, 40, 55 und 70)	42,45	+0,47	+0,09
Koloskopie (10J, 50 und 60, REF und Validierung)	42,36	+0,38	0
<b>Prüfstrategien in Fragestellung 2 (inklusive Referenz- und Validierungsstrategie)</b>			
Koloskopie (10J, 45, 55 und 65)	42,43	+0,45	+0,07
Koloskopie (15J, 45 und 60)	42,37	+0,39	+0,02
Koloskopie (15J, 45, 60 und 75)	42,41	+0,43	+0,06
Koloskopie (20J, 45 und 65)	42,37	+0,38	+0,01
Koloskopie (10J, 50 und 60, REF und Validierung)	42,36	+0,38	0
<b>Ergänzende Prüfstrategien</b>			
Koloskopie (10J, 50, 60 und 70)	42,41	+0,43	+0,05
Koloskopie (15J, 50 und 65)	42,37	+0,39	+0,01
Koloskopie (15J, 50, 65 und 80)	42,38	+0,40	+0,02
Rundungsfehler möglich iFOBT: immunologischer Stuhltest auf okkultes Blut; J: Jahre, REF: Referenzstrategie			

Tabelle 19: Restlebenserwartung pro Person (Frauen)

Strategie	Restlebenserwartung pro Person (ab dem 35. Lebensjahr)		
	Lebensjahre	Inkrementelle Lebensjahre vs. Kein Screening	Inkrementelle Lebensjahre vs. Aktuelles Screening
Kein Screening	47,11	0	iFOBT: -0,16 Koloskopie: -0,25
<b>iFOBT (Screeningintervall, Alter)</b>			
<b>Prüfstrategien in Fragestellung 1 (inklusive Referenz- und Validierungsstrategie)</b>			
iFOBT (2J, ab 35)	47,29	+0,18	+0,02
iFOBT (2J, ab 40)	47,29	+0,17	+0,02
iFOBT (2J, ab 45)	47,28	+0,17	+0,01
iFOBT (3J, ab 35)	47,25	+0,14	-0,02
iFOBT (2J, ab 50, REF)	47,27	+0,16	0
iFOBT (50–54: 1J, ab 55: 2J, Validierung)	47,28	+0,17	+0,01
<b>Ergänzende Prüfstrategie</b>			
iFOBT (1J, ab 50)	47,33	+0,21	+0,06
<b>Koloskopie (Screeningintervall, Alter)</b>			
<b>Prüfstrategien in Fragestellung 1 (inklusive Referenz- und Validierungsstrategie)</b>			
Koloskopie (10J, 40, 50 und 60)	47,39	+0,28	+0,03
Koloskopie (10J, 45 und 55)	47,35	+0,24	-0,01
Koloskopie (10J, 45, 55, 65 und 75)	47,42	+0,30	+0,05
Koloskopie (15J, 35, 50 und 65)	47,40	+0,29	+0,04
Koloskopie (15J, 40, 55 und 70)	47,40	+0,29	+0,04
Koloskopie (10J, 50 und 60, REF)	47,36	+0,25	0
Koloskopie (10J, 55 und 65, Validierung)	47,36	+0,25	0
<b>Prüfstrategien in Fragestellung 2 (inklusive Referenz- und Validierungsstrategie)</b>			
Koloskopie (10J, 45, 55 und 65)	47,40	+0,29	+0,04
Koloskopie (15J, 45 und 60)	47,37	+0,25	0
Koloskopie (15J, 45, 60 und 75)	47,40	+0,28	+0,04
Koloskopie (20J, 45 und 65)	47,36	+0,25	0
Koloskopie (10J, 50 und 60, REF)	47,36	+0,25	0
Koloskopie (10J, 55 und 65, Validierung)	47,36	+0,25	0
<b>Ergänzende Prüfstrategien</b>			
Koloskopie (10J, 50, 60 und 70)	47,40	+0,28	+0,03
Koloskopie (15J, 50 und 65)	47,37	+0,26	+0,01
Koloskopie (15J, 50, 65 und 80)	47,38	+0,27	+0,02
Rundungsfehler möglich iFOBT: immunologischer Stuhltest auf okkultes Blut; J: Jahre, REF: Referenzstrategie			

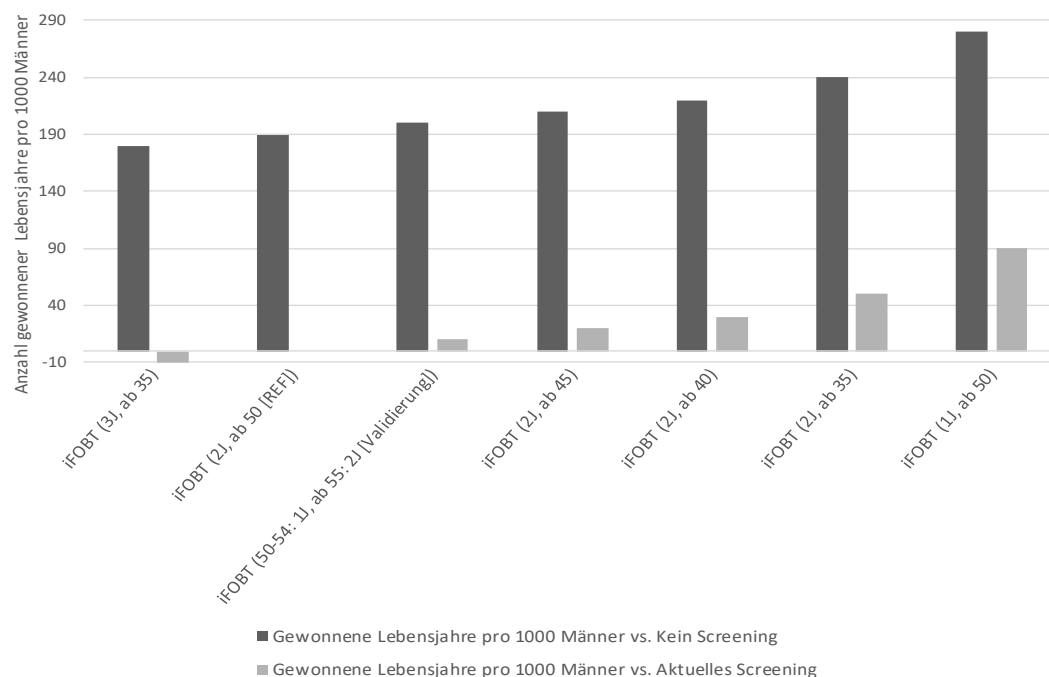


Abbildung 16: Gewonnene Lebensjahre pro 1000 Männern verschiedener iFOBT-basierter Strategien im Vergleich zum keinen und aktuellen iFOBT-basierten Screening

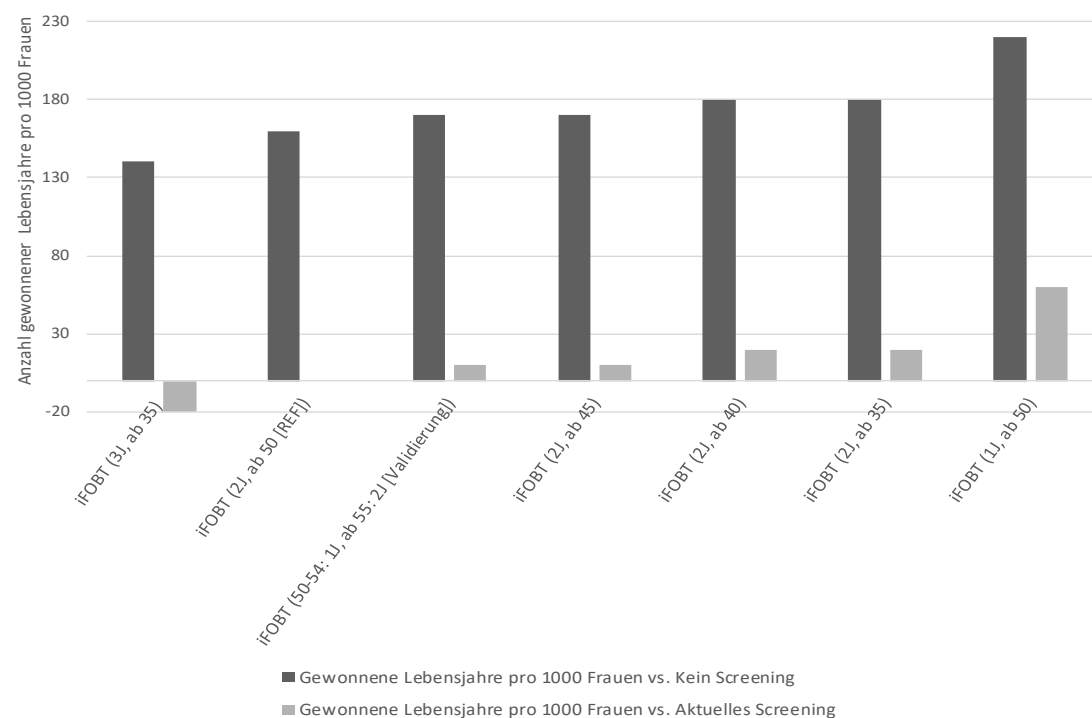
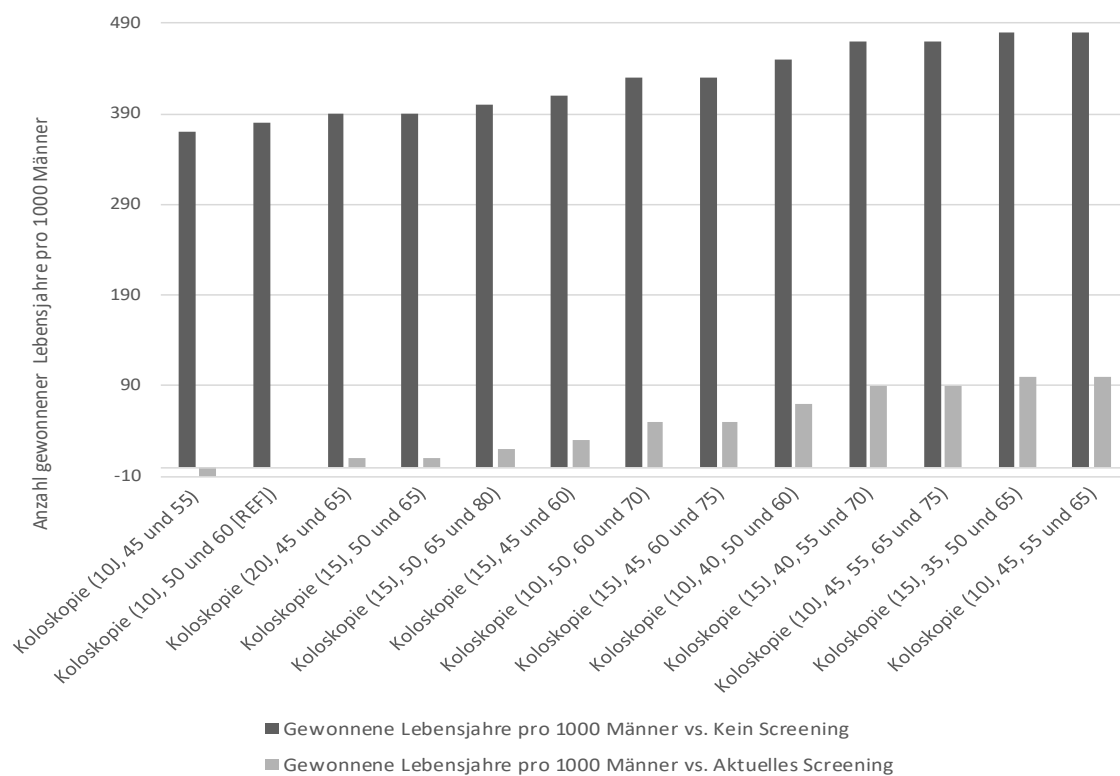


Abbildung 17: Gewonnene Lebensjahre pro 1000 Frauen verschiedener iFOBT-basierter Strategien im Vergleich zum keinen und aktuellen iFOBT-basierten Screening



**Abbildung 18: Gewonnene Lebensjahre pro 1000 Männern verschiedener koloskopiebasierter Strategien im Vergleich zum keinen und aktuellen koloskopiebasierten Screening**

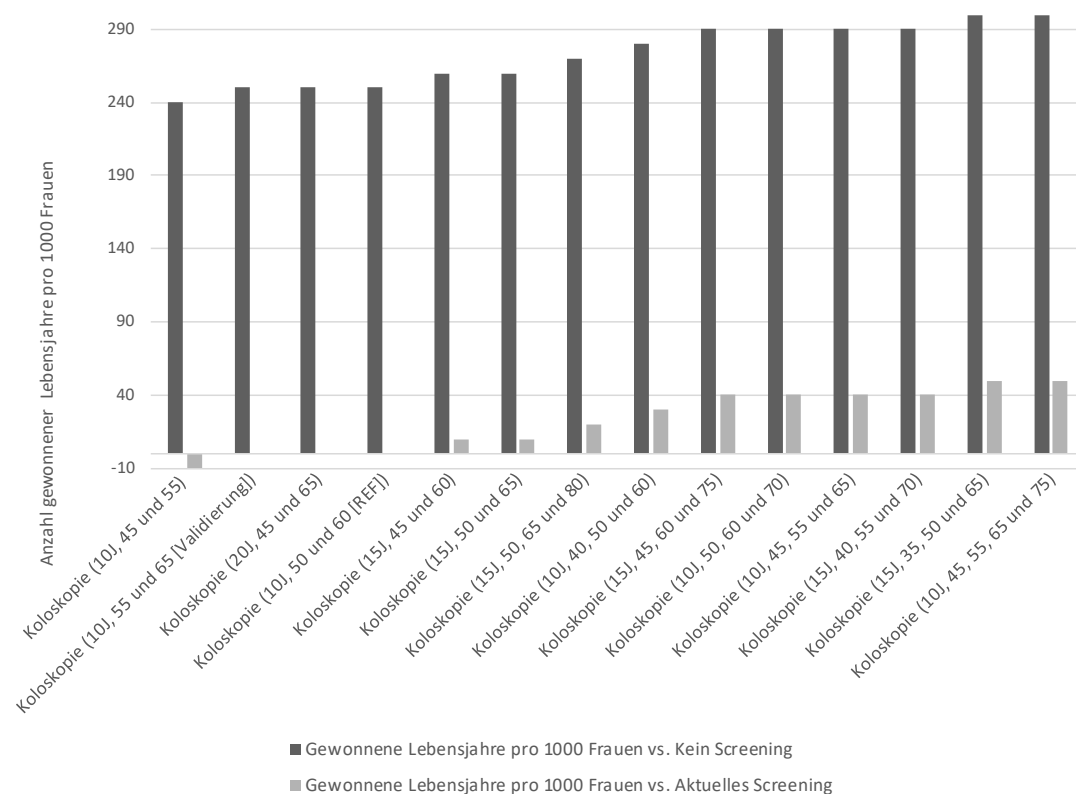


Abbildung 19: Gewonnene Lebensjahre pro 1000 Frauen verschiedener koloskopiebasierter Strategien im Vergleich zum keinen und aktuellen koloskopiebasierten Screening

#### A6.2.1.2 Anzahl Darmkrebstodesfälle

Tabelle 20 bzw. Tabelle 21 zeigen die Ergebnisse der Basisfallanalyse von durchschnittlichen Ereignishäufigkeiten verschiedener ausgewählter Endpunkte separat für Männer bzw. Frauen, auf die im Folgenden eingegangen wird.

Tabelle 20: Ereignishäufigkeiten verschiedener Parameter für Männer

Strategie	Pro 1000 Personen		
	Interventionspflichtige UE der Koloskopie	Positive Testergebnisse	Anzahl Darmkrebstodesfälle
Kein Screening	0,42	0	55
<b>iFOBT (Screeningintervall, Alter)</b>			
<b>Prüfstrategien in Fragestellung 1 (inklusive Referenz- und Validierungsstrategie)</b>			
iFOBT (2J, ab 35)	3,81	1904 (707) <sup>a</sup>	32
iFOBT (2J, ab 40)	3,53	1763 (596) <sup>a</sup>	33
iFOBT (2J, ab 45)	3,24	1618 (489) <sup>a</sup>	34
iFOBT (3J, ab 35)	2,86	1398 (512) <sup>a</sup>	38
iFOBT (2J, ab 50, REF)	2,94	1465 (390) <sup>a</sup>	35
iFOBT (50–54: 1J, ab 55: 2J; Validierung)	3,17	1581 (450) <sup>a</sup>	34
<b>Ergänzende Prüfstrategie</b>			
iFOBT (1J, ab 50)	4,67	2356 (667) <sup>a</sup>	26
<b>Koloskopie (Screeningintervall, Alter)</b>			
<b>Prüfstrategien in Fragestellung 1 (inklusive Referenz- und Validierungsstrategie)</b>			
Koloskopie (10J, 40, 50 und 60)	6,62	491	18
Koloskopie (10J, 45 und 55)	4,70	380	26
Koloskopie (10J, 45, 55, 65 und 75)	7,59	689	11
Koloskopie (15J, 35, 50 und 65)	6,96	549	15
Koloskopie (15J, 40, 55 und 70)	6,72	602	13
Koloskopie (10J, 50 und 60, REF und Validierung)	4,55	452	21
<b>Prüfstrategien in Fragestellung 2 (inklusive Referenz- und Validierungsstrategie)</b>			
Koloskopie (10J, 45, 55 und 65)	6,37	561	15
Koloskopie (15J, 45 und 60)	4,91	451	21
Koloskopie (15J, 45, 60 und 75)	6,33	630	14
Koloskopie (20J, 45 und 65)	4,78	488	20
Koloskopie (10J, 50 und 60, REF und Validierung)	4,55	452	21
<b>Ergänzende Prüfstrategien</b>			
Koloskopie (10J, 50, 60 und 70)	6,01	611	14
Koloskopie (15J, 50 und 65)	4,76	510	19
Koloskopie (15J, 50, 65 und 80)	5,82	634	16
Rundungsfehler möglich a. iFOBT falsch-positiv iFOBT: immunologischer Stuhltest auf okkultes Blut; J: Jahre, REF: Referenzstrategie; UE: unerwünschte Ereignisse			

Tabelle 21: Ereignishäufigkeiten verschiedener Parameter für Frauen

Strategie	Pro 1000 Personen		
	Interventionspflichtige UE der Koloskopie	Positive Testergebnisse	Anzahl Darmkrebstodesfälle
Kein Screening	0,29	0	31
<b>iFOBT (Screeningintervall, Alter)</b>			
<b>Prüfstrategien in Fragestellung 1 (inklusive Referenz- und Validierungsstrategie)</b>			
iFOBT (2J, ab 35)	3,66	1833 (847) <sup>a</sup>	15
iFOBT (2J, ab 40)	3,39	1699 (731) <sup>a</sup>	15
iFOBT (2J, ab 45)	3,12	1562 (619) <sup>a</sup>	15
iFOBT (3J, ab 35)	2,72	1346 (617) <sup>a</sup>	18
iFOBT (2J, ab 50, REF)	2,83	1420 (514) <sup>a</sup>	16
iFOBT (50–54: 1J, ab 55: 2J, Validierung)	3,05	1527 (580) <sup>a</sup>	15
<b>Ergänzende Prüfstrategie</b>			
iFOBT (1J, ab 50)	4,61	2307 (865) <sup>a</sup>	10
<b>Koloskopie (Screeningintervall, Alter)</b>			
<b>Fragestellung 1 (inklusive Referenz- und Validierungsstrategie)</b>			
Koloskopie (10J, 40, 50 und 60)	6,64	392	9
Koloskopie (10J, 45 und 55)	4,65	308	12
Koloskopie (10J, 45, 55, 65 und 75)	8,06	573	4
Koloskopie (15J, 35, 50 und 65)	7,02	442	7
Koloskopie (15J, 40, 55 und 70)	6,91	495	6
Koloskopie (10J, 50 und 60, REF)	4,55	368	10
Koloskopie (10J, 55 und 65, Validierung)	4,43	415	8
<b>Prüfstrategien in Fragestellung 2 (inklusive Referenz- und Validierungsstrategie)</b>			
Koloskopie (10J, 45, 55 und 65)	6,50	453	7
Koloskopie (15J, 45 und 60)	4,89	364	10
Koloskopie (15J, 45, 60 und 75)	6,69	534	5
Koloskopie (20J, 45 und 65)	4,84	403	9
Koloskopie (10J, 50 und 60, REF)	4,55	368	10
Koloskopie (10J, 55 und 65, Validierung)	4,43	415	8
<b>Ergänzende Prüfstrategien</b>			
Koloskopie (10J, 50, 60 und 70)	6,28	504	5
Koloskopie (15J, 50 und 65)	4,84	420	8
Koloskopie (15J, 50, 65 und 80)	6,32	550	6
Rundungsfehler möglich a. iFOBT falsch-positiv  iFOBT: immunologischer Stuhltest auf okkultes Blut; J: Jahre, REF: Referenzstrategie; UE: unerwünschte Ereignisse			

Werden vermiedene Darmkrebstodesfälle gegenüber keinem Screening betrachtet, lassen sich mit Abstand die meisten Darmkrebstodesfälle durch die intensivste iFOBT-basierte Screeningstrategie (iFOBT jedes Jahr im Alter ab 50 Jahren; iFOBT [1J ab 50]) vermeiden; durchschnittlich 29 vermiedene Darmkrebstodesfälle pro 1000 Personen bei den Männern und 21 vermiedene Darmkrebstodesfälle pro 1000 Personen bei den Frauen. Auch bei den koloskopiebasierten Screeningstrategien lassen sich die meisten Darmkrebstodesfälle durch die intensivste Screeningstrategie (Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 4 Koloskopien; Koloskopie [10J, 45, 55, 65 und 75]) gegenüber keinem Screening vermeiden. Bei den Männern lassen sich in dieser Strategie im Durchschnitt 44 Darmkrebstodesfälle pro 1000 Personen vermeiden und bei den Frauen 27 pro 1000 Personen.

#### **A6.2.1.3 Unerwünschte Ereignisse**

Tabelle 20 bzw. Tabelle 21 zeigen u. a. die Ergebnisse der Basisfallanalyse von durchschnittlichen Ereignishäufigkeiten von interventionspflichtigen unerwünschten Ereignissen der Koloskopie separat für Männer bzw. Frauen.

Werden die interventionspflichtigen unerwünschten Ereignisse herangezogen, ergeben sich in der iFOBT-basierten Referenzstrategie (iFOBT [2J, ab 50, REF]) ein Wert von 2,94 pro 1000 Männern bzw. 2,83 pro 1000 Frauen. Wird das Intervall auf jährlich verkürzt (iFOBT [1J ab 50]), sind 1,58-fach (Männer) bzw. 1,63-fach (Frauen) mehr interventionspflichtige unerwünschte Ereignisse in Kauf zu nehmen. Die Anzahl an interventionspflichtigen unerwünschten Ereignissen ist bei der intensivsten koloskopiebasierten Strategie (Koloskopie [10J, 45, 55, 65 und 75]) um 1,67-fach (Männer) gegenüber der (Koloskopie [10J, 50 und 60, REF]) erhöht. Bei den Frauen liegt die intensivste Strategie (Koloskopie [10J, 45, 55, 65 und 75]) um das 1,82-fache höher als die frühere Referenzstrategie (Koloskopie [10J, 55 und 65, Validierung]).

#### **A6.2.1.4 Positive Testergebnisse**

Tabelle 20 bzw. Tabelle 21 zeigen u. a. die Ergebnisse der Basisfallanalyse von durchschnittlichen Ereignishäufigkeiten von positiven Testergebnissen (iFOBT und Koloskopie) separat für Männer bzw. Frauen.

Wird die Anzahl an positiven Testergebnissen herangezogen, ergeben sich 2356 positive Testergebnisse pro 1000 Personen im Durchschnitt bei der intensivsten iFOBT-basierten Screeningstrategie (iFOBT [1J ab 50]) bei den Männern bzw. 2307 bei den Frauen. Die geringste Anzahl an positiven Testergebnissen ergibt sich bei einer Verlängerung des Intervalls auf 3 Jahre (iFOBT [3J, ab 35]). Bei Männern beträgt diese Anzahl im Durchschnitt 1398 und bei Frauen 1346 pro 1000 Personen. Die intensivste koloskopiebasierte Screeningstrategie (Koloskopie [10J, 45, 55, 65 und 75]) führt zu durchschnittlich 689 positiven Testergebnissen pro 1000 Personen bei Männern und 573 pro 1000 Personen bei Frauen. Die geringste Anzahl positiver Testergebnisse liegt bei einer Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal



2 Koloskopien (Koloskopie [10J, 45 und 55]) vor. Hier werden nur durchschnittlich 380 positive Testergebnisse pro 1000 Personen bei den Männern und 308 pro 1000 Personen bei den Frauen erzielt.

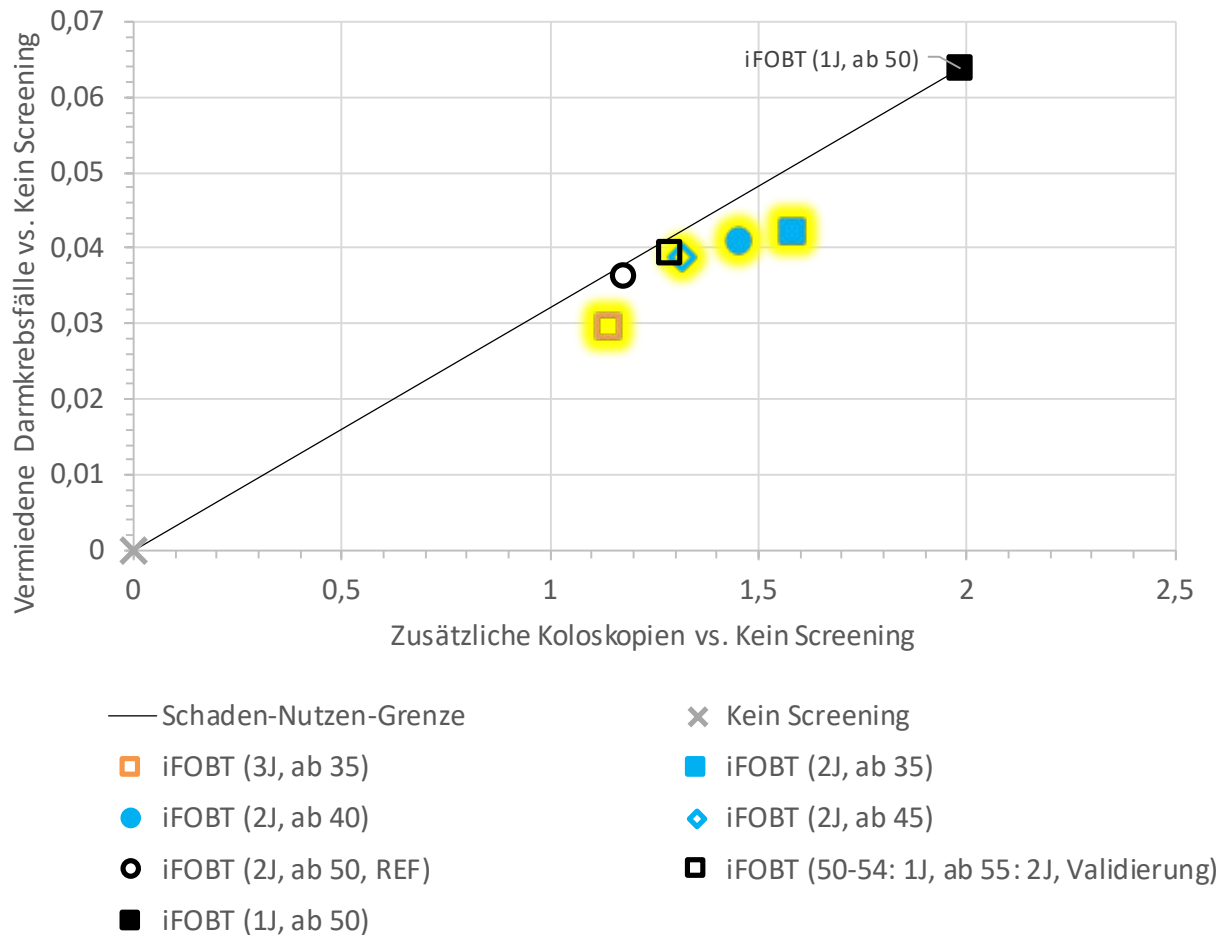
#### **A6.2.2 Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für 1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall bzw. 1 gewonnenes Lebensjahr und Number needed to screen**

Um die Verhältnisse zwischen zusätzlicher Anzahl an Koloskopien, bestehend aus Früherkennungs-, Abklärungs-, Surveillance- und Indikationskoloskopien, und zusätzlicher Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle sowie gewonnenen Lebensjahren der verschiedenen Screeningstrategien (jeweils im Vergleich zu keinem Screening) darzustellen, wurden im Folgenden Effizienzgrenzendiagramme<sup>5</sup> verwendet. In den Abbildungen (Abbildung 20 bis Abbildung 27) werden Vor- und Nachteile gegenübergestellt. Auf der Effizienzgrenzlinie liegen diejenigen Screeningstrategien, die bezüglich der Anzahl an Koloskopien pro z. B. zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall überlegen sind. Die im Folgenden beschriebenen inkrementellen Verhältnisse aus zusätzlichen Koloskopien pro vermiedenen Darmkrebsfall bzw. gewonnenem Lebensjahr für Strategien auf der Effizienzgrenze sind auch Tabelle 22 und Tabelle 23 zu entnehmen.

In Abbildung 20 werden für die iFOBT-basierten Screeningstrategien für Männer die zusätzliche Anzahl an Koloskopien pro Person der zusätzlichen Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person gegenübergestellt. Es liegen nur kein Screening und der iFOBT jedes Jahr im Alter ab 50 Jahren (iFOBT [1J ab 50]) auf der Effizienzgrenze. Das inkrementelle Verhältnis für einen iFOBT jedes Jahr im Alter ab 50 Jahren (iFOBT [1J ab 50]) im Vergleich zu keinem Screening liegt bei 31 zusätzlichen Koloskopien pro zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall.

---

<sup>5</sup> Bei den iFOBT-basierten Strategien entspricht die Farbe schwarz den Strategien ab 50 Jahren mit Screeningintervall jedes oder alle 2 Jahre (ergänzende Prüfstrategien sowie Referenzstrategien), die Farbe blau den Strategien unter 50 Jahren mit einem Intervall von 2 Jahren (Fragestellung 1) und die Farbe orange einer Strategie mit einem Intervall alle 3 Jahre (Fragestellung 1). Bei den koloskopiebasierten Strategien entspricht die Farbe schwarz denjenigen mit Intervall alle 10 Jahre (Fragestellung 1, 2 oder Referenzstrategien), die Farbe blau denjenigen mit Intervall alle 15 Jahre (Fragestellung 1, 2 oder Referenzstrategien) und die orangene derjenigen mit einem Intervall alle 20 Jahre (Fragestellung 2). Die Symbole entsprechen der Intensität der Strategie d. h. die intensive Strategie (entweder bez. Intervall oder Startalter beim iFOBT oder Anzahl von 3 bis 4 Koloskopien) ist durch ein ausgefülltes Symbol dargestellt, weniger intensive Strategien durch nicht ausgefüllte Symbole.



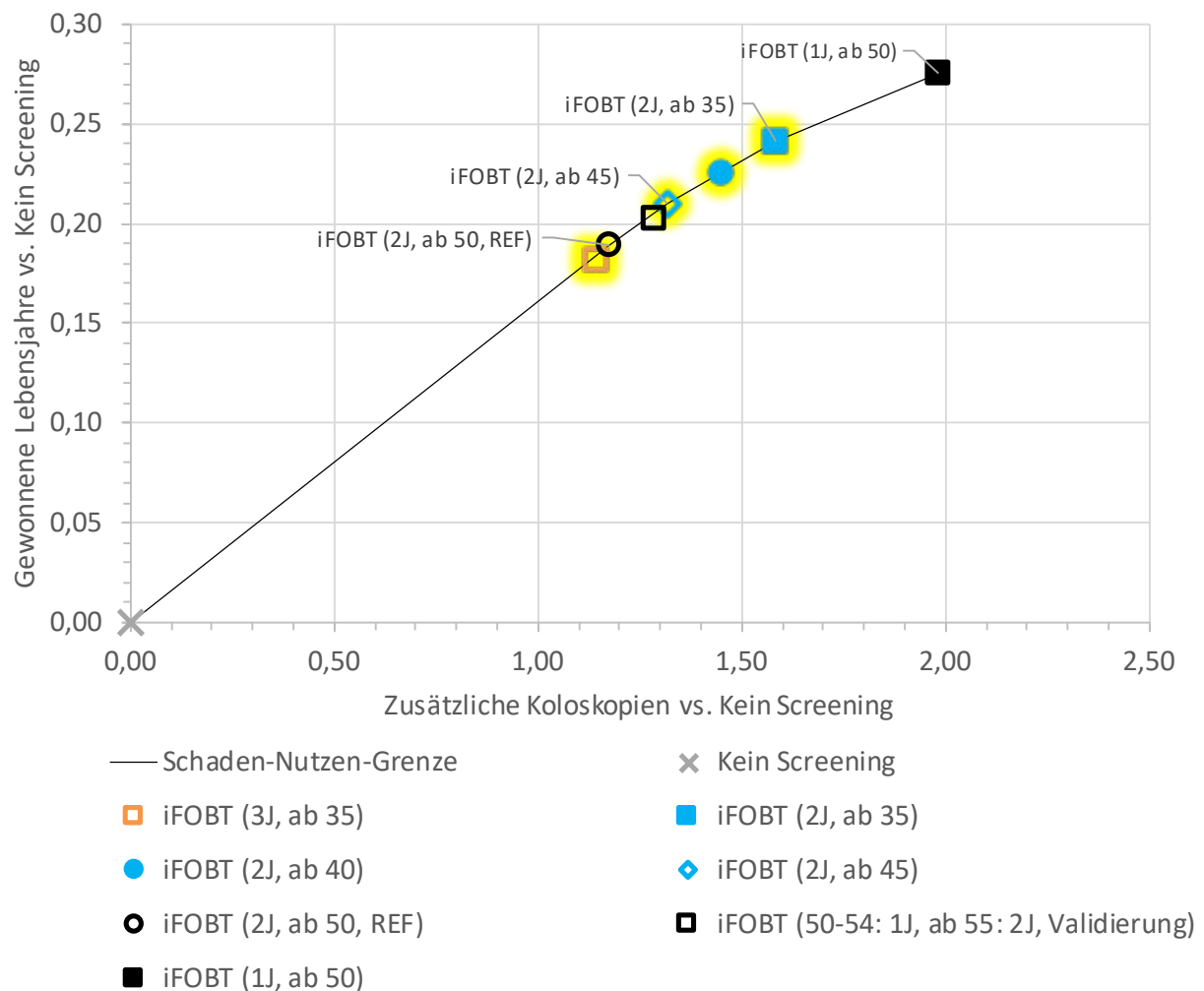
iFOBT: immunologischer Test auf okkultes Blut im Stuhl; J: Jahre; REF: Referenz

Gelbe Schattierungen kennzeichnen Prüfstrategien der Fragestellung 1.

Abbildung 20: Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze zusätzliche Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl Koloskopien pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Männern

Abbildung 21 stellt die Anzahl zusätzlicher Koloskopien pro Person den gewonnenen Lebensjahren pro Person bei Männern gegenüber. Auf der Effizienzgrenze liegen neben keinem Screening und dem iFOBT jedes Jahr im Alter ab 50 Jahren (iFOBT [1J ab 50]), auch die derzeit eingesetzte Referenzstrategie iFOBT alle 2 Jahre im Alter ab 50 Jahren (iFOBT [2J, ab 50, REF]) sowie der iFOBT, alle 2 Jahre ab 45 (iFOBT [2J, ab 45]) und 35 (iFOBT [2J, ab 35]). Das inkrementelle Verhältnis von der derzeitigen Referenzstrategie (iFOBT [2J, ab 50, REF]) gegenüber keinem Screening liegt bei 6 zusätzlichen Koloskopien pro gewonnenem Lebensjahr. Ein Screening mit einem iFOBT alle 2 Jahre, ab 45 Jahren (iFOBT [2J, ab 45]) erzielt im Vergleich zur derzeitigen Referenzstrategie (iFOBT [2J, ab 50, REF]) ein inkrementelles Verhältnis von 6 zusätzlichen Koloskopien pro gewonnenem Lebensjahr. Im Vergleich dazu müssten beim Herabsetzen der Altersuntergrenze auf 35 Jahre (iFOBT [2J, ab 35]) 8 zusätzliche Koloskopien pro gewonnenem Lebensjahr akzeptiert werden. Bei einem iFOBT jedes Jahr im

Alter ab 50 Jahren (iFOBT [1J ab 50]) sind im Vergleich zum iFOBT alle 2 Jahre, ab 35 Jahren (iFOBT [2J, ab 35]) zusätzlich 12 Koloskopien pro gewonnenem Lebensjahr zu erwarten.

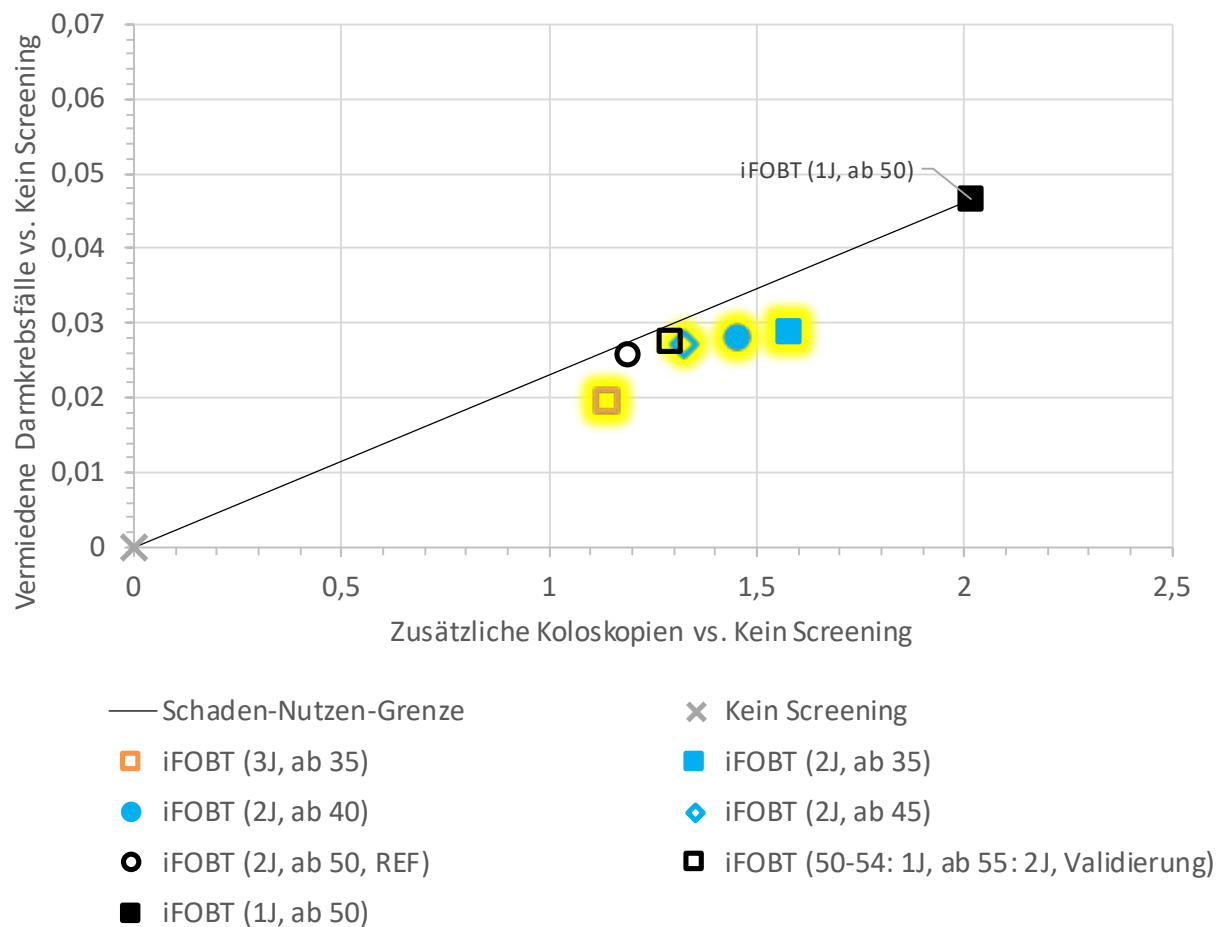


iFOBT: immunologischer Test auf okkultes Blut im Stuhl; J: Jahre; REF: Referenz

Gelbe Schattierungen kennzeichnen Prüfstrategien der Fragestellung 1.

Abbildung 21: Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze zusätzliche Anzahl an Lebensjahren pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl Koloskopien pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Männern

In Abbildung 22 werden für die iFOBT-basierten Screeningstrategien für Frauen die Anzahl zusätzlicher Koloskopien pro Person der zusätzlichen Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person gegenübergestellt. Es liegen dieselben Strategien wie bei den Männern auf der Effizienzgrenze (Kein Screening sowie iFOBT jedes Jahr im Alter ab 50 Jahren; iFOBT [1J ab 50]). Im Vergleich zu keinem Screening liegt das inkrementelle Verhältnis beim iFOBT jedes Jahr im Alter ab 50 Jahren (iFOBT [1J ab 50]), bei 43 zusätzlichen Koloskopien pro zusätzlich vermiedenem Darmkrebsfall.

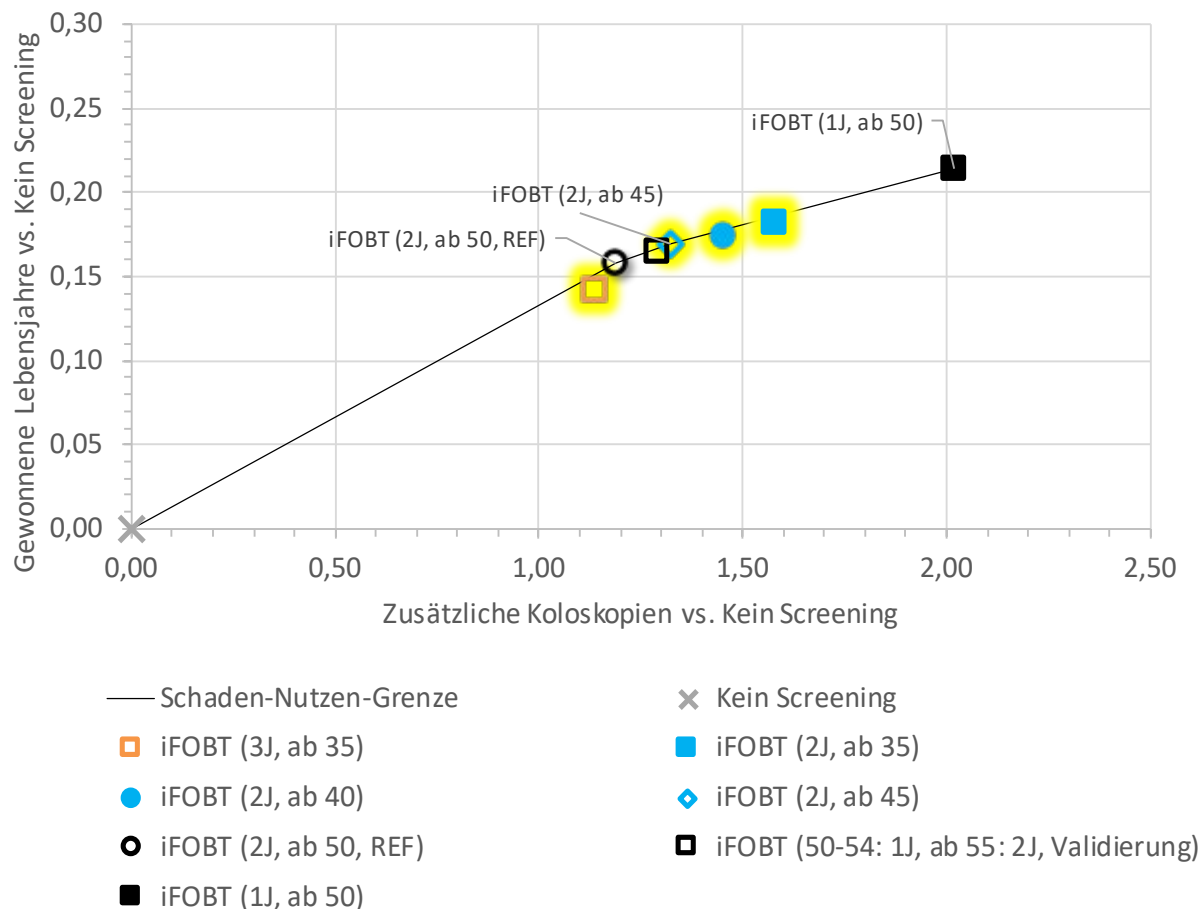


iFOBT: immunologischer Test auf okkultes Blut im Stuhl; J: Jahre; REF: Referenz

Gelbe Schattierungen kennzeichnen Prüfstrategien der Fragestellung 1.

**Abbildung 22: Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze: zusätzliche Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl Koloskopien pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Frauen**

In Abbildung 23 werden für die iFOBT-basierten Screeningstrategien für Frauen die Anzahl zusätzlicher Koloskopien pro Person den gewonnenen Lebensjahren pro Person gegenübergestellt. Folgende Screeningstrategien liegen auf der Effizienzgrenze: iFOBT jedes Jahr im Alter ab 50 Jahren (iFOBT [1J ab 50]), iFOBT alle 2 Jahre im Alter ab 50 Jahren (iFOBT [2J, ab 50, REF]), und iFOBT alle 2 Jahre, ab 45 Jahren (iFOBT [2J, ab 45]). Im Vergleich zu keinem Screening liegt das inkrementelle Verhältnis der aktuellen Referenzstrategie (iFOBT jedes Jahr im Alter ab 50 Jahren; iFOBT [2J, ab 50, REF]) bei 7 zusätzlichen Koloskopien pro gewonnenem Lebensjahr. Im Vergleich dazu müssten bei einem früheren Beginn ab 45 Jahren (iFOBT [2J, ab 45]) 12 zusätzliche Koloskopien pro gewonnenem Lebensjahr erbracht werden. Im Vergleich dazu erzielt ein Screening jedes Jahr ab 50 (iFOBT [1J ab 50]) ein inkrementelles Verhältnis von 16 zusätzlichen Koloskopien pro gewonnenem Lebensjahr.



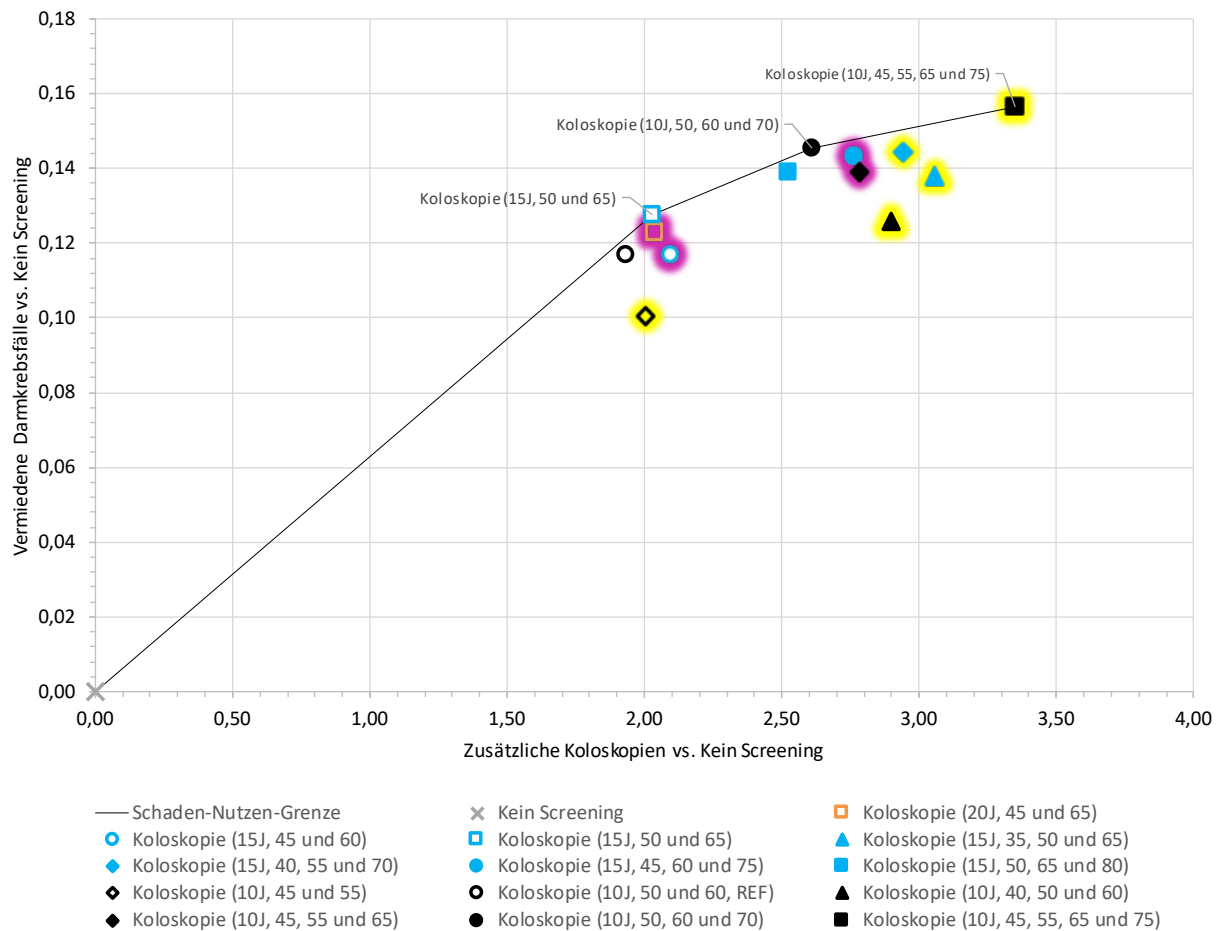
iFOBT: immunologischer Test auf okkultes Blut im Stuhl; J: Jahre; REF: Referenz

Gelbe Schattierungen kennzeichnen Prüfstrategien der Fragestellung 1.

**Abbildung 23: Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze zusätzliche Anzahl an Lebensjahren pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl Koloskopien pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Frauen**

Abbildung 24 zeigt für alle koloskopiebasierten Screeningstrategien für Männer die zusätzliche Anzahl an Koloskopien pro Person im Vergleich zu der zusätzlichen Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person. Auf der Effizienzgrenze liegen kein Screening, eine Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [15J, 50 und 65]), eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [10J, 50, 60 und 70]) und eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 4 Koloskopien (Koloskopie [10J, 45, 55, 65 und 75]). Eine Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [15J, 50 und 65]) hat gegenüber keinem Screening ein inkrementelles Verhältnis von 16 zusätzlichen Koloskopien pro zusätzlich vermiedenem Darmkrebsfall. Das inkrementelle Verhältnis von einer Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [10J, 50, 60 und 70]) beträgt 32 zusätzliche Koloskopien pro zusätzlich vermiedenem Darmkrebsfall gegenüber einer Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [15J, 50

und 65]). Im Vergleich hierzu hat die intensivste Screeningstrategie (Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 4 Koloskopien; Koloskopie [10J, 45, 55, 65 und 75]) ein inkrementelles Verhältnis von 67 zusätzlichen Koloskopien pro zusätzlich vermiedenem Darmkrebsfall.



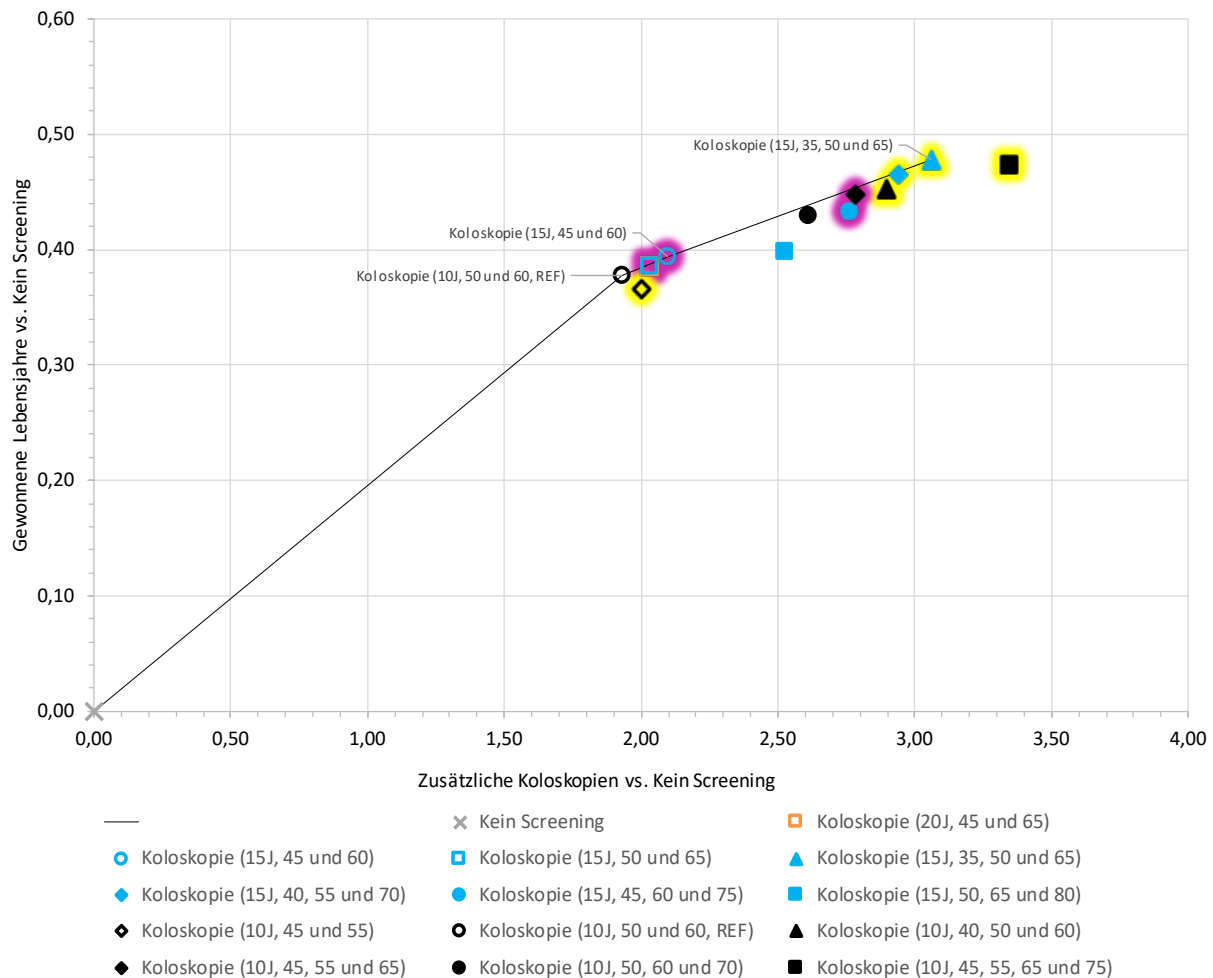
J: Jahre; REF: Referenz

Gelbe Schattierungen kennzeichnen Prüfstrategien der Fragestellung 1, Magenta Prüfstrategien der Fragestellung 2.

**Abbildung 24: Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze zusätzliche Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl Koloskopien pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Männern**

In Abbildung 25 werden für die koloskopiebasierten Screeningstrategien für Männer die Anzahl zusätzlicher Koloskopien pro Person den gewonnenen Lebensjahren pro Person gegenübergestellt. Auf der Effizienzgrenze liegen kein Screening, die derzeitige Referenzstrategie (eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 2 Koloskopien; Koloskopie [10J, 50 und 60, REF und Validierung]), eine Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [15J, 45 und 60]) und eine Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 35 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [15J, 35, 50 und 65]). Im Vergleich

zu keinem Screening ergibt sich für die derzeitige Referenzstrategie (Koloskopie [10J, 50 und 60, REF und Validierung]) ein inkrementelles Verhältnis von 5 zusätzlichen Koloskopien pro gewonnenem Lebensjahr. Im Vergleich dazu sind 10 zusätzliche Koloskopien pro gewonnenem Lebensjahr für eine Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [15J, 45 und 60]) zu akzeptieren. Bei einer Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 35 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [15J, 35, 50 und 65]) beträgt das inkrementelle Verhältnis 11 zusätzliche Koloskopien pro gewonnenem Lebensjahr.



J: Jahre; REF: Referenz

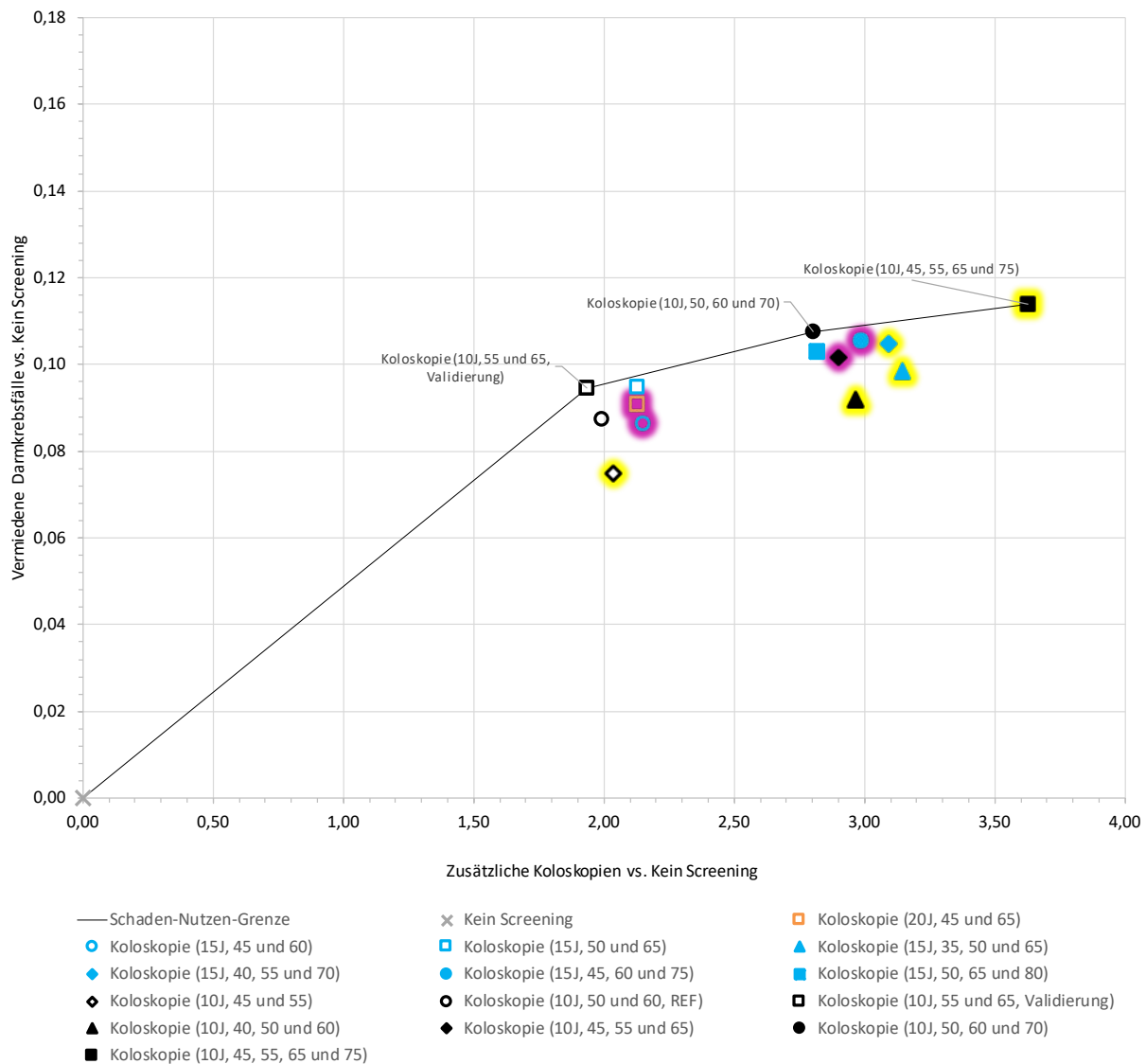
Gelbe Schattierungen kennzeichnen Prüfstrategien der Fragestellung 1, Magenta Prüfstrategien der Fragestellung 2.

Abbildung 25: Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze zusätzliche Anzahl an Lebensjahren pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl Koloskopien pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Männern

In Abbildung 26 sind für alle koloskopiebasierten Screeningstrategien für Frauen die zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person der Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person gegenübergestellt. Auf der Effizienzgrenze liegen kein Screening, eine Koloskopie alle 10 Jahre

im Alter ab 55 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [10J, 55 und 65, Validierung]), eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [10J, 50, 60 und 70]) und eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 4 Koloskopien (Koloskopie [10J, 45, 55, 65 und 75]). Im Vergleich zu keinem Screening ergibt sich für eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 55 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [10J, 55 und 65, Validierung]) ein inkrementelles Verhältnis von 20 zusätzlichen Koloskopien pro zusätzlich vermiedenem Darmkrebsfall. Im Vergleich dazu sind 67 zusätzliche Koloskopien pro zusätzlich vermiedenem Darmkrebsfall für eine weitere Koloskopie im 10-jährigem Intervall (Koloskopie [10J, 50, 60 und 70]) zu akzeptieren. Bei der intensivsten Strategie mit 4 maximal möglichen Koloskopien im 10-jährigem Intervall (Koloskopie [10J, 45, 55, 65 und 75]) beträgt das inkrementelle Verhältnis 128 zusätzliche Koloskopien pro zusätzlich vermiedenem Darmkrebsfall. Das hohe inkrementelle Verhältnis deutet daraufhin, dass trotz deutlich zunehmender Anzahl an Koloskopien die Anzahl von vermiedenen Darmkrebsfällen nur noch geringfügig gesteigert werden kann.





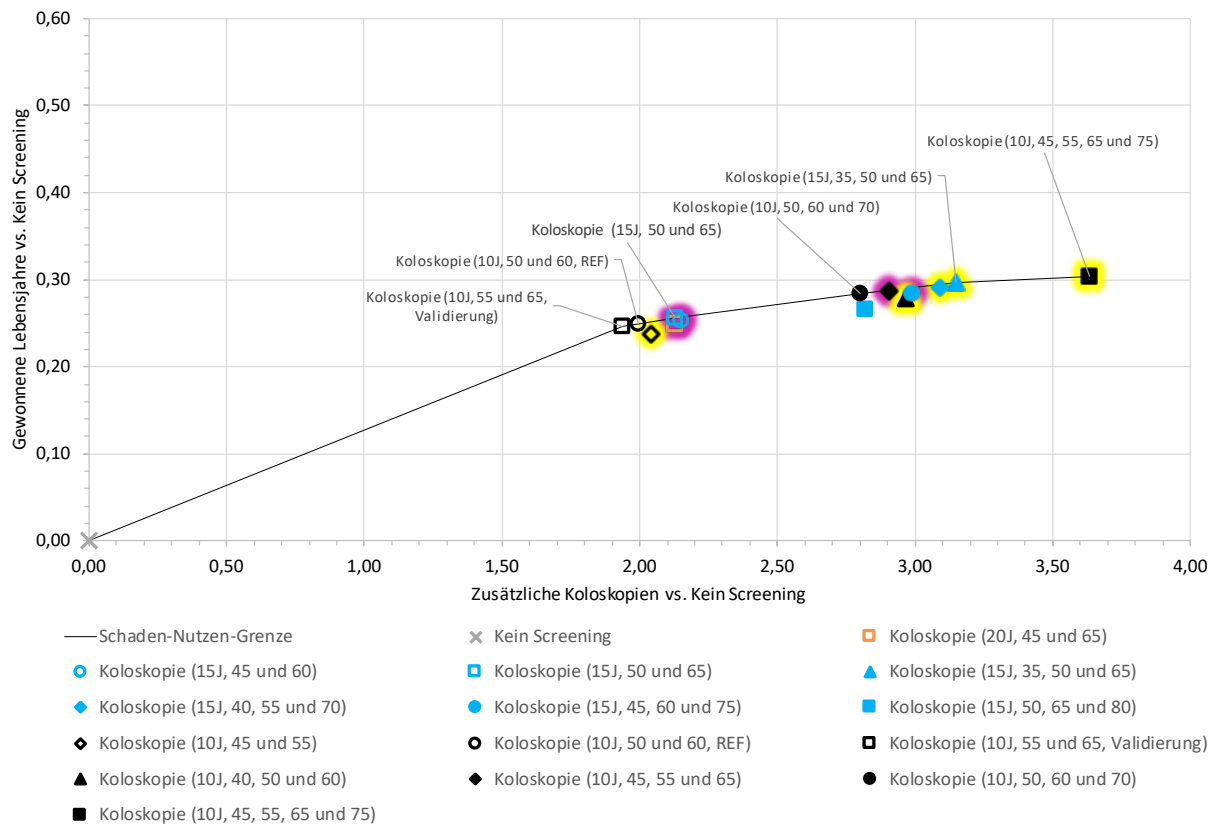
J: Jahre; REF: Referenz

Gelbe Schattierungen kennzeichnen Prüfstrategien der Fragestellung 1, Magenta Prüfstrategien der Fragestellung 2.

Abbildung 26: Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze zusätzliche Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl Koloskopien pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Frauen

In Abbildung 27 sind für alle koloskopiebasierten Screeningstrategien für Frauen die Anzahl zusätzlicher Koloskopien pro Person den gewonnenen Lebensjahren pro Person gegenübergestellt. Folgende Strategien liegen auf der Effizienzgrenze: kein Screening, eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 55 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [10J, 55 und 65, Validierung]), die aktuelle Referenzstrategie mit einer Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [10J, 50 und 60, REF]), eine Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [15J, 50 und 65]), eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [10J, 50,

60 und 70]), eine Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 35 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [15J, 35, 50 und 65]) und eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 4 Koloskopien (Koloskopie [10J, 45, 55, 65 und 75]). Im Vergleich zu keinem Screening sind für eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 55 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [10J, 55 und 65, Validierung]) 8 zusätzliche Koloskopien pro gewonnenem Lebensjahr verbunden. Im Vergleich dazu sind bei der aktuellen Referenzstrategie (eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 2 Koloskopien; Koloskopie [10J, 50 und 60, REF]) 19 zusätzliche Koloskopien pro gewonnenem Lebensjahr zu akzeptieren. Beim Vergleich von einer Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [15J, 50 und 65]) mit dem aktuellen Referenzstandard (Koloskopie [10J, 50 und 60, REF]) ist mit 22 zusätzlichen Koloskopien pro gewonnenem Lebensjahr zu rechnen. Das inkrementelle Verhältnis für eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [10J, 50, 60 und 70]) beträgt im Vergleich dazu 23 zusätzliche Koloskopien pro gewonnenem Lebensjahr. Im Vergleich dazu liegt das inkrementelle Verhältnis bei einer Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 35 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [15J, 35, 50 und 65]) bei 29 zusätzlichen Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr. Eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 4 Koloskopien (Koloskopie [10J, 45, 55, 65 und 75]) würde 63 zusätzliche Koloskopien pro gewonnenem Lebensjahr bedeuten.



J: Jahre; REF: Referenz

Gelbe Schattierungen kennzeichnen Prüfstrategien der Fragestellung 1, Magenta Prüfstrategien der Fragestellung 2.

Abbildung 27: Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze zusätzliche Anzahl an Lebensjahren pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl Koloskopien pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Frauen

Tabelle 22 und Tabelle 23 zeigen die vom Modell prädizierte Anzahl an Koloskopien und Darmkrebsfällen pro 1000 Personen sowie die inkrementelle Anzahl an Koloskopien und an Darmkrebsfällen bzw. Lebensjahren im Vergleich zur nächstbesten Alternative auf der Effizienzgrenze sowie das jeweilige inkrementelle Verhältnis, geordnet nach den Strategien.

Tabelle 22: Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für 1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall bzw. 1 gewonnenes Lebensjahr für Männer (mehrseitige Tabelle)

Strategie	Pro 1000 Personen								
	Anzahl Koloskopien	Inkrementelle Anzahl Koloskopien vs. nächstbeste Alternative auf der Effizienz-grenze	Anzahl Darm-krebsfälle	Inkrementelle Anzahl Darmkrebsfälle vs. nächstbeste Alternative auf der Effizienz-grenze	Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für 1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	Anzahl Lebensjahre	Inkrementelle Anzahl Lebensjahre vs. nächstbeste Alternative auf der Effizienzgrenze	Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für 1 gewonnenes Lebensjahr	
Kein Screening	196	–	196	–	–	76 981	–	–	
iFOBT (Screeningintervall, Alter)									
Prüfstrategien in Fragestellung 1 (inklusive Referenz- und Validierungsstrategie)									
iFOBT (2J, ab 35)	1779	+266 ggü. iFOBT (2J, ab 45)	154	–	–	77 223	+31 ggü. iFOBT (2J, ab 45)	8 ggü. iFOBT (2J, ab 45)	
iFOBT (2J, ab 40)	1648	–	155	–	–	77 206	–	–	
iFOBT (2J, ab 45)	1513	+141 ggü. REF	157	–	–	77 191	+21 ggü. REF	6 ggü. REF	
iFOBT (3J, ab 35)	1337	–	167	–	–	77 163	–	–	
iFOBT (2J, ab 50, REF)	1372	+1176 ggü. Keinem Screening	160	–	–	77 170	+189 ggü. Keinem Screening	6 ggü. Keinem Screening	
iFOBT (50–54: 1J, ab 55: 2J, Validierung)	1482	-	157	–	–	77 183	–	–	
Ergänzende Prüfstrategie									
iFOBT (1J, ab 50)	2181	+1985 ggü. Keinem Screening	+402 ggü. iFOBT (2J, ab 35)	132	–64 ggü. Keinem Screening	31 ggü. Keinem Screening	77 256	+34 ggü. iFOBT (2J, ab 35)	12 ggü. iFOBT (2J, ab 35)

Tabelle 22: Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für 1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall bzw. 1 gewonnenes Lebensjahr für Männer (mehrseitige Tabelle)

Strategie	Pro 1000 Personen							
	Anzahl Koloskopien	Inkrementelle Anzahl Koloskopien vs. nächstbeste Alternative auf der Effizienz-grenze	Anzahl Darm-krebsfälle	Inkrementelle Anzahl Darmkrebsfälle vs. nächstbeste Alternative auf der Effizienz-grenze	Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für 1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	Anzahl Lebensjahre	Inkrementelle Anzahl Lebensjahre vs. nächstbeste Alternative auf der Effizienzgrenze	Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für 1 gewonnenes Lebensjahr
<b>Koloskopie (Screeningintervall, Alter)</b>								
<b>Prüfstrategien in Fragestellung 1 (inklusive Referenz- und Validierungsstrategie)</b>								
Koloskopie (10J, 40, 50 und 60)	3093	–	70	–	–	77 433	–	–
Koloskopie (10J, 45 und 55)	2199	–	96	–	–	77 346	–	–
Koloskopie (10J, 45, 55, 65 und 75)	3546	+739 ggü. Koloskopie (10J, 50, 60 und 70)	40	–11 ggü. Koloskopie (10J, 50, 60 und 70)	67 ggü. Koloskopie (10J, 50, 60 und 70)	77 454	–	–
Koloskopie (15J, 35, 50 und 65)	3254	+961 ggü. Koloskopie (15J, 45 und 60)	58	–	–	77 459	+84 ggü. Koloskopie (15J, 45 und 60)	11 ggü. Koloskopie (15J, 45 und 60)
Koloskopie (15J, 40, 55 und 70)	3139	–	52	–	–	77 446	–	–
Koloskopie (10J, 50 und 60, REF und Validierung)	2127	+1931 ggü. Keinem Screening	79	–	–	77 358	+377 ggü. Keinem Screening	5 ggü. Keinem Screening

Tabelle 22: Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für 1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall bzw. 1 gewonnenes Lebensjahr für Männer (mehrseitige Tabelle)

Strategie	Pro 1000 Personen							
	Anzahl Koloskopien	Inkrementelle Anzahl Koloskopien vs. nächstbeste Alternative auf der Effizienz-grenze	Anzahl Darm-krebsfälle	Inkrementelle Anzahl Darmkrebsfälle vs. nächstbeste Alternative auf der Effizienz-grenze	Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für 1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	Anzahl Lebensjahre	Inkrementelle Anzahl Lebensjahre vs. nächstbeste Alternative auf der Effizienzgrenze	Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für 1 gewonnenes Lebensjahr
<b>Prüfstrategien in Fragestellung 2 (inklusive Referenz- und Validierungsstrategie)</b>								
Koloskopie (10J, 45, 55 und 65)	2978	–	57	–	–	77 429	–	–
Koloskopie (15J, 45 und 60)	2293	+166 ggü. REF	79	–	–	77 375	+16 ggü. REF	10 ggü. REF
Koloskopie (15J, 45, 60 und 75)	2960	–	53	–	–	77 414	–	–
Koloskopie (20J, 45 und 65)	2232	–	73	–	–	77 366	–	–
Koloskopie (10J, 50 und 60, REF und Validierung)	2127	+1931 ggü. Keinem Screening	79	–	–	77 358	+377 ggü. Keinem Screening	5 ggü. Keinem Screening

Tabelle 22: Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für 1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall bzw. 1 gewonnenes Lebensjahr für Männer (mehrseitige Tabelle)

Strategie	Pro 1000 Personen							
	Anzahl Koloskopien	Inkrementelle Anzahl Koloskopien vs. nächstbeste Alternative auf der Effizienz-grenze	Anzahl Darm-krebsfälle	Inkrementelle Anzahl Darmkrebsfälle vs. nächstbeste Alternative auf der Effizienz-grenze	Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für 1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	Anzahl Lebensjahre	Inkrementelle Anzahl Lebensjahre vs. nächstbeste Alternative auf der Effizienzgrenze	Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für 1 gewonnenes Lebensjahr
<b>Ergänzende Prüfstrategien</b>								
Koloskopie (10J, 50, 60 und 70)	2807	+580 ggü. Koloskopie (15J, 50 und 65)	51	–18 ggü. Koloskopie (15J, 50 und 65)	32 ggü. Koloskopie (15J, 50 und 65)	77 410	–	–
Koloskopie (15J, 50 und 65)	2227	+2030 ggü. Keinem Screening	68	–128 ggü. Keinem Screening	16 ggü. Keinem Screening	77 366	–	–
Koloskopie (15J, 50, 65 und 80)	2719	–	57	–	–	77 379	–	–
Rundungsfehler möglich ggü.: gegenüber; iFOBT: immunologischer Stuhltest auf okkultes Blut; J: Jahre; REF: Referenzstrategie								

Tabelle 23: Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für 1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall bzw. 1 gewonnenes Lebensjahr für Frauen (mehrseitige Tabelle)

Strategie	Pro 1000 Personen								
	Anzahl Koloskopien	Inkrementelle Anzahl Koloskopien vs. nächstbeste Alternative auf der Effizienzgrenze	Anzahl Darmkrebs- fälle	Inkrementelle Anzahl Darmkrebsfälle vs. nächstbeste Alternative auf der Effizienz- grenze	Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für 1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	Anzahl Lebensjahre	Inkrementelle Anzahl Lebensjahre vs. nächstbeste Alternative auf der Effizienz- grenze	Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für 1 gewonnenes Lebensjahr	
Kein Screening	134	–	134	–	–	82 113	–	–	
iFOBT (Screeningintervall, Alter)									
Prüfstrategien in Fragestellung 1 (inklusive Referenz- und Validierungsstrategie)									
iFOBT (2J, ab 35)	1712	–	105	–	–	82 295	–	–	
iFOBT (2J, ab 40)	1586	–	106	–	–	82 287	–	–	
iFOBT (2J, ab 45)	1457	+134 ggü. REF	107	–	–	82 282	+11 ggü. REF	12 ggü. REF	
iFOBT (3J, ab 35)	1273	–	114	–	–	82 255	–	–	
iFOBT (2J, ab 50, REF)	1324	+1190 ggü. Keinem Screening	108	–	–	82 271	+158 ggü. Keinem Screening	7 ggü. Keinem Screening	
iFOBT (50–54: 1J, ab 55: 2J, Validierung)	1426	–	107	–	–	82 278	–	–	
Ergänzende Prüfstrategie									
iFOBT (1J, ab 50)	2152	+2018 ggü. Keinem Screening	+695 ggü. iFOBT (2J, ab 45)	87	–47 ggü. Keinem Screening	43 ggü. Keinem Screening	82 327	+45 ggü. iFOBT (2J, ab 45)	16 ggü. iFOBT (2J, ab 45)



Tabelle 23: Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für 1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall bzw. 1 gewonnenes Lebensjahr für Frauen (mehrseitige Tabelle)

Strategie	Pro 1000 Personen								
	Anzahl Koloskopien	Inkrementelle Anzahl Koloskopien vs. nächstbeste Alternative auf der Effizienzgrenze		Anzahl Darmkrebs- fälle	Inkrementelle Anzahl Darmkrebsfälle vs. nächstbeste Alternative auf der Effizienz- grenze	Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für 1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	Anzahl Lebensjahre	Inkrementelle Anzahl Lebensjahre vs. nächstbeste Alternative auf der Effizienz- grenze	Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für 1 gewonnenes Lebensjahr
Koloskopie (Screeningintervall, Alter)									
Prüfstrategien in Fragestellung 1 (inklusive Referenz- und Validierungsstrategie)									
Koloskopie (10J, 40, 50 und 60)	3102	–		42	–	–	82 391	–	–
Koloskopie (10J, 45 und 55)	2172	–		59	–	–	82 351	–	–
Koloskopie (10J, 45, 55, 65 und 75)	3767	+830 ggü. Koloskopie (10J, 50, 60 und 70)	+486 ggü. Koloskopie (15J, 35, 50 und 65)	20	-6 ggü. Koloskopie (10J, 50, 60 und 70)	128 ggü. Koloskopie (10J, 50, 60 und 70)	82 417	+8 ggü. Koloskopie (15J, 35, 50 und 65)	63 ggü. Koloskopie (15J, 35, 50 und 65)
Koloskopie (15J, 35, 50 und 65)	3281	+344 ggü. Koloskopie (10J, 50, 60 und 70)		36	–	–	82 409	+12 ggü. Koloskopie (10J, 50, 60 und 70)	29 ggü. Koloskopie (10J, 50, 60 und 70)
Koloskopie (15J, 40, 55 und 70)	3227	–		29	–	–	82 404	–	–

Tabelle 23: Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für 1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall bzw. 1 gewonnenes Lebensjahr für Frauen (mehrseitige Tabelle)

Strategie	Pro 1000 Personen							
	Anzahl Koloskopien	Inkrementelle Anzahl Koloskopien vs. nächstbeste Alternative auf der Effizienzgrenze	Anzahl Darmkrebsfälle	Inkrementelle Anzahl Darmkrebsfälle vs. nächstbeste Alternative auf der Effizienzgrenze	Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für 1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	Anzahl Lebensjahre	Inkrementelle Anzahl Lebensjahre vs. nächstbeste Alternative auf der Effizienzgrenze	Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für 1 gewonnenes Lebensjahr
Koloskopie (10J, 50 und 60, REF)	2127	+57 ggü. Koloskopie (10J, 55 und 65, Validierung)	47	–	–	82 363	+3 ggü. Koloskopie (10J, 55 und 65, Validierung)	19 ggü. Koloskopie (10J, 55 und 65, Validierung)
Koloskopie (10J, 55 und 65, Validierung)	2070	+1936 ggü. Keinem Screening	39	–95 ggü. Keinem Screening	20 ggü. Keinem Screening	82 360	+247 ggü. Keinem Screening	8 ggü. Keinem Screening
<b>Prüfstrategien in Fragestellung 2 (inklusive Referenz- und Validierungsstrategie)</b>								
Koloskopie (10J, 45, 55 und 65)	3036	–	32	–	–	82 399	–	–
Koloskopie (15J, 45 und 60)	2283	–	48	–	–	82 366	–	–
Koloskopie (15J, 45, 60 und 75)	3124	–	29	–	–	82 396	–	–
Koloskopie (20J, 45, 65)	2262	–	43	–	–	82 362	–	–

Tabelle 23: Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für 1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall bzw. 1 gewonnenes Lebensjahr für Frauen (mehrseitige Tabelle)

Strategie	Pro 1000 Personen							
	Anzahl Koloskopien	Inkrementelle Anzahl Koloskopien vs. nächstbeste Alternative auf der Effizienzgrenze	Anzahl Darmkrebsfälle	Inkrementelle Anzahl Darmkrebsfälle vs. nächstbeste Alternative auf der Effizienzgrenze	Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für 1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	Anzahl Lebensjahre	Inkrementelle Anzahl Lebensjahre vs. nächstbeste Alternative auf der Effizienzgrenze	Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für 1 gewonnenes Lebensjahr
Koloskopie (10J, 50 und 60, REF)	2127	+57 ggü. Koloskopie (10J, 55 und 65, Validierung)	47	–	–	82 363	+3 ggü. Koloskopie (10J, 55 und 65, Validierung)	19 ggü. Koloskopie (10J, 55 und 65, Validierung)
Koloskopie (10J, 55 und 65, Validierung)	2070	+1936 ggü. Keinem Screening	39	–95 ggü. Keinem Screening	20 ggü. Keinem Screening	82 360	+247 ggü. Keinem Screening	8 ggü. Keinem Screening
<b>Ergänzende Prüfstrategien</b>								
Koloskopie (10J, 50, 60 und 70)	2937	+867 ggü. Koloskopie (10J, 55 und 65, Validierung)	+673 ggü. Koloskopie (15J, 50 und 65)	27	–13 ggü. Koloskopie (10J, 55 und 65, Validierung)	68 ggü. Koloskopie (10J, 55 und 65, Validierung)	+29 ggü. Koloskopie (15J, 50 und 65)	23 ggü. Koloskopie (15J, 50 und 65)
Koloskopie (15J, 50 und 65)	2264	+137 ggü. REF	39	–	–	82 369	+6 ggü. REF	22 ggü. REF
Koloskopie (15J, 50, 65 und 80)	2951	–	31	–	–	82 379	–	–
Rundungsfehler möglich ggü.: gegenüber; iFOBT: immunologischer Stuhltest auf okkultes Blut; J: Jahre; REF: Referenzstrategie								

Tabelle 24: NNS für Männer

Strategie	Pro 1000 Personen		
	Risk of event	ARR vs. Aktuelles Screening	NNS für 1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall vs. Aktuelles Screening
Kein Screening	0,196	–	–
<b>iFOBT (Screeningintervall, Alter)</b>			
<b>Prüfstrategien in Fragestellung 1 (inklusive Referenz- und Validierungsstrategie)</b>			
iFOBT (2J, ab 35)	0,154	0,006	167
iFOBT (2J, ab 40)	0,155	0,0045	200
iFOBT (2J, ab 45)	0,157	0,003	333
iFOBT (3J, ab 35)	0,166	Risikoerhöhung	–
iFOBT (2J, ab 50, REF)	0,16	–	–
iFOBT (50–54: 1J, ab 55: 2J; Validierung)	0,157	0,003	333
<b>Ergänzende Prüfstrategie</b>			
iFOBT (1J, ab 50)	0,132	0,028	36
<b>Koloskopie (Screeningintervall, Alter)</b>			
<b>Prüfstrategien in Fragestellung 1 (inklusive Referenz- und Validierungsstrategie)</b>			
Koloskopie (10J, 40, 50 und 60)	0,070	0,009	111
Koloskopie (10J, 45 und 55)	0,096	Risikoerhöhung	–
Koloskopie (10J, 45, 55, 65, 75)	0,040	0,039	26
Koloskopie (15J, 35, 50 und 65)	0,058	0,021	48
Koloskopie (15J, 40, 55 und 70)	0,052	0,027	37
Koloskopie (10J, 50 und 60, REF und Validierung)	0,079	–	–
<b>Prüfstrategien in Fragestellung 2</b>			
Koloskopie (10J, 45, 55 und 65)	0,057	0,022	45
Koloskopie (15J, 45 und 60)	0,079	0	–
Koloskopie (15J, 45, 60 und 75)	0,053	0,026	38
Koloskopie (20J, 45 und 65)	0,073	0,006	167
Koloskopie (10J, 50 und 60, REF und Validierung)	0,079	–	–
<b>Ergänzende Prüfstrategien</b>			
Koloskopie (10J, 50, 60 und 70)	0,051	0,028	36
Koloskopie (15J, 50 und 65)	0,068	0,011	91
Koloskopie (15J, 50, 65 und 80)	0,057	0,022	45
Rundungsfehler möglich ARR: absolute Risikoreduktion; iFOBT: immunologischer Stuhltest auf okkultes Blut; J: Jahre; NNS: Number needed to screen; REF: Referenzstrategie			

Tabelle 25: NNS für Frauen

Strategie	Pro 1000 Personen		
	Risk of event	Absolute Risikoreduktion ARR vs. Aktuelles Screening	NNS für 1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall vs. Aktuelles Screening
Kein Screening	0,134	–	–
<b>iFOBT (Screeningintervall, Alter)</b>			
<b>Prüfstrategien in Fragestellung 1 (inklusive Referenz- und Validierungsstrategie)</b>			
iFOBT (2J, ab 35)	0,105	0,003	333
iFOBT (2J, ab 40)	0,106	0,002	500
iFOBT (2J, ab 45)	0,107	0,001	1000
iFOBT (3J, ab 35)	0,114	Risikoerhöhung	–
iFOBT (2J, ab 50, REF)	0,108	–	–
iFOBT (50–54: 1J, ab 55: 2J, Validierung)	0,107	0,001	1000
<b>Ergänzende Prüfstrategie</b>			
iFOBT (1J, ab 50)	0,087	0,021	48
<b>Koloskopie (Screeningintervall, Alter)</b>			
<b>Prüfstrategien in Fragestellung 1 (inklusive Referenz- und Validierungsstrategie)</b>			
Koloskopie (10J, 40, 50 und 60)	0,42	0,005	200
Koloskopie (10J, 45 und 55)	0,059	Risikoerhöhung	–
Koloskopie (10J, 45, 55, 65 und 75)	0,020	0,027	37
Koloskopie (15J, 35, 50 und 65)	0,036	0,011	91
Koloskopie (15J, 40, 55 und 70)	0,029	0,018	56
Koloskopie (10J, 50 und 60, REF)	0,047	–	–
Koloskopie (10J, 55 und 65, Validierung)	0,039	0,008	125
<b>Prüfstrategien in Fragestellung 2 (inklusive Referenz- und Validierungsstrategie)</b>			
Koloskopie (10J, 45, 55 und 65)	0,032	0,015	67
Koloskopie (15J, 45 und 60)	0,048	Risikoerhöhung	–
Koloskopie (15J, 45, 60 und 75)	0,029	0,018	56
Koloskopie (20J, 45, 65)	0,043	0,004	250
Koloskopie (10J, 50 und 60, REF)	0,047	–	–
Koloskopie (10J, 55 und 65, Validierung)	0,039	0,008	125
<b>Ergänzende Prüfstrategien</b>			
Koloskopie (10J, 50, 60 und 70)	0,027	0,020	50
Koloskopie (15J, 50 und 65)	0,039	0,007	143
Koloskopie (15J, 50, 65 und 80)	0,031	0,016	62
Rundungsfehler möglich ARR: absolute Risikoreduktion; iFOBT: immunologischer Stuhltest auf okkultes Blut; J: Jahre; NNS: Number needed to screen; REF: Referenzstrategie			

Zusätzlich werden die NNS gegenüber dem aktuellen Screening in Tabelle 22 und Tabelle 23 dargestellt. Im Vergleich zum aktuellen Screening erzielt bei beiden Geschlechtern die intensivste Screeningstrategie (iFOBT jedes Jahr im Alter ab 50 Jahren [iFOBT 1J ab 50]; Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 4 Koloskopien [Koloskopie 10J, 45, 55, 65 und 75]) die geringste zusätzliche NNS.

## **A7 Kommentar zur Modellierung**

### **A7.1 Bericht im Vergleich zu anderen entscheidungsanalytischen Modellierungen**

Während beim iFOBT die Variation des Screeningintervalls die größte Auswirkung auf die Ergebnisse zu haben scheint, ist es bei den koloskopiebasierten Strategien die maximal mögliche Anzahl an Koloskopien.

Die Ergebnisse der entscheidungsanalytischen Modellierung der USPSTF, die sich auf die USA bezieht und für die ein ähnlicher Krankheitsverlauf angenommen werden kann, stimmen in der MISCAN-Modellvariante [29] überwiegend mit diesem Bericht überein. Im Gegensatz zur hier vorliegenden entscheidungsanalytischen Modellierung wurde bei der Modellierung der iFOBT-basierten Screeningstrategien der USPSTF eine Altersobergrenze für das Ende des Screenings angenommen. Daher wurden hier die Ergebnisse mit der maximalen Altersobergrenze von 85 Jahren als Vergleichspunkt herangezogen. Bei den koloskopiebasierten Strategien stimmen die Ergebnisse hinsichtlich des inkrementellen Verhältnisses der zusätzlich erforderlichen Koloskopien pro gewonnenem Lebensjahr mit den Ergebnissen der Frauen überein. In der MISCAN-Modellvariante befinden sich eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [10J, 50, 60 und 70]) und eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 4 Koloskopien (Koloskopie [10J, 45, 55, 65 und 75]) auf der Effizienzgrenze. Eine Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [15J, 50, 65 und 80]) und eine Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [15J, 45, 60 und 75]) sind bei der Modellierung der USPSTF nah an der Effizienzgrenze, bei der hier vorliegenden Modellierung ist eine Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [15J, 45, 60 und 75]) visuell ebenfalls nah an der Effizienzgrenze. Bei den iFOBT-basierten Strategien verortet die Modellierung der USPSTF gleichermaßen einen iFOBT alle 2 Jahre, ab 45 Jahren (iFOBT [2J, ab 45]) im Hinblick auf das inkrementelle Verhältnis zusätzliche Koloskopien pro gewonnenem Lebensjahr auf der Effizienzgrenze. Auch der iFOBT ab 50, sowohl jedes Jahr (iFOBT [1J ab 50]) als auch alle 2 Jahre (iFOBT [2J, ab 50, REF]), befinden sich nah an der Effizienzgrenze. Neben der Modellierung der USPSTF, gibt es eine für den deutschen Versorgungskontext ähnliche entscheidungsanalytische Modellierung [64]. Diese betrachtet jedoch nur koloskopiebasierte Strategien mit maximal 2 möglichen Koloskopien und einen Betrachtungszeitraum bis zum 85. Lebensjahr. Die dortigen geschlechtsdifferenzierten Empfehlungen, für Männer eine Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [15J, 45 und 60]) und für Frauen eine Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [15J, 50 und 65]), einzuführen, deckt sich auch mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Modellierung in dem Sinne, dass diese Strategien im Hinblick auf den Endpunkt zusätzliche Koloskopien pro gewonnenem Lebensjahr auf der Effizienzgrenze liegen.

## A7.2 Kritische Reflexion des Vorgehens

Eine besondere Stärke in entscheidungsanalytischen Modellierungen liegt darin, dass langfristige Abwägungen zwischen Vor- und Nachteilen, die mit unterschiedlichen Screeningstrategien einhergehen, transparent dargestellt und quantifiziert werden können. Hierbei lassen sich unterschiedliche Elemente variieren, von der Altersuntergrenze, dem Screeningintervall bis zur maximal möglichen Anzahl an Koloskopien. So kann der Einfluss von isolierten und kombinierten Parametern abgeschätzt werden. Darüber hinaus ermöglichen sie die Betrachtung sehr langer Beobachtungszeiträume (hier gesamte Restlebenszeit).

Wie alle entscheidungsanalytischen Modellierungen bestehen auch hier Limitationen, insbesondere aufgrund getroffener Annahmen und der zur Verfügung stehenden Evidenz für die Inputparameter. So berücksichtigt das Modell bei der Kalibrierung keine altersspezifischen Prävalenzen von serratierten Polypen und Adenomen, da es keine validen Angaben dazu für Deutschland gibt. Zwar weist die Evaluation zur Früherkennungskoloskopie vom Zentralärztlichen Institut der Kassenärztlichen Vereinigung (ZI) [69] Angaben zu Personen (durch die Auswertung des schwerwiegendsten Befundes) auf, allerdings wurden auch in der Evaluation aus dem Jahr 2019 noch keine serratierten Polypen dokumentiert. Diese wurden erstmals im Rahmen der organisierten Krebsfrüherkennung [72] ab dem Jahr 2021 erfasst. Jedoch liegen diese Angaben nicht personenbezogen vor, d. h. Personen mit mehr als 1 Befund gehen auch mehrfach in die Daten ein, sodass aus den Daten nicht ableitbar ist, wie viele Personen mit Befund hinter der Anzahl an Adenomen bzw. serratierte Polypen (hier insbesondere sessil serratierte Läsionen) stehen. Dieser Aspekt führt in Kombination mit dem hohen Anteil fehlender Werte beim UICC-Stadium dazu, dass sie Übergangswahrscheinlichkeiten zum natürlichen Krankheitsverlauf mit hoher Unsicherheit behaftet sind. Der hohe Anteil der Kohorte im UICC-I-Stadium in der Modellierung im Vergleich zu den beobachteten Daten stellt eine wesentliche Limitation dar. Zudem ist eine Abweichung der jährlichen Inzidenzrate bei den Männern in den Altersgruppen 40 bis 44 Jahren (Überschätzung der Inzidenz) vorhanden. Allerdings wirkt sich das nicht auf die relativen Werte aus, da die Annahmen für alle Screeningstrategien gleichermaßen gelten. In Zukunft sollte die epidemiologische Datenbasis verbessert werden (personenbasierte Angaben zu serratierten Polypen und Adenomen sowie zu einer nach der Größe fortgeschrittenen Variante sowie Angaben zum UICC-Stadium), sodass die Übergangswahrscheinlichkeiten zum natürlichen Krankheitsverlauf verlässlicher geschätzt werden können.

Darüber hinaus ist unklar, ob in den verwendeten Daten zur Testgüte serratierte Polypen mit eingeflossen sind und es sich damit um Durchschnittswerte bestehend aus Adenomen und serratierten Polypen handelt. Außerdem wurde im Modell eine Unabhängigkeit der Wiederholungsuntersuchungen angenommen, d. h., dass keine Berücksichtigung von systematischen falsch-negativen Ergebnissen für Adenome und Darmkrebserkrankungen stattfand. So ist diese Annahme beispielsweise, wenn bestimmte Läsionen nie bluten, für den



iFOBT mitunter nicht vollständig korrekt. Ebenso können bei der Koloskopie systematische falsch-negative Befunde vorhanden sein, wenn z. B. flache Läsionen auftreten oder sich Läsionen hinter einer Kolonfalte verstecken [73]. Allerdings ist eine solche Annahme notwendig, weil hierzu keine Daten bestehen und dieses auch nicht akkurat geschätzt werden kann. Sofern die Sensitivität bei Tests sich zwischen den Screening-Runden unterscheidet und bei nachfolgenden Runden ggf. geringer ist, könnten die jeweiligen Durchschnittswerte im Hinblick auf entdeckte Befunde evtl. überschätzt sein. Dies würde zu einer konservativen Schätzung, also einer Unterschätzung der jeweils berechneten inkrementellen Verhältnisse aus zusätzlichen Koloskopien für 1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall bzw. 1 gewonnenes Lebensjahr führen. Zudem wurde zwar die Größe der Läsionen berücksichtigt, doch im Modell wurden weder Art noch Lokalisation der Läsion explizit simuliert. Die Sensitivität des Tests könnte jedoch je nach Lokalisation variieren [74-77].

Eine weitere Limitation ergibt sich durch eine Selektion der untersuchten Screeningstrategien. Alternative Screeningstrategien können jedoch das inkrementelle Verhältnis und damit auch die Zusammensetzung der Effizienzgrenze verändern. Beispielsweise wurde nur eine iFOBT-basierte Strategie mit 1-jährigem Intervall (ab 50 Jahren) untersucht. Es ist erwartbar, dass sich ein Herabsetzen der unteren Altersgrenze auf z. B. 45 Jahre unter Beibehaltung des jährlichen Intervalls auf die Effizienzgrenze auswirken würde. Auch wurde keine Kombination von iFOBT und Koloskopie untersucht (z. B. in jüngeren Altersgruppen wird der iFOBT eingesetzt und bei Älteren die Koloskopie) oder Kombination von unterschiedlichen Screeningintervallen nach Alter (z. B. bis 50 Jahre: alle 3 Jahre, danach: alle 2 Jahre).

In zukünftigen Studien könnten noch folgende Aspekte untersucht werden: In Studien hat sich ein Überlebensvorteil screeningdetektierter Personen gegenüber symptomdetektierten Personen gezeigt, der auch dann erhalten blieb, wenn für das Krebsstadium kontrolliert wurde [78]. Da jedoch nicht klar ist, ob dieser Überlebensvorteil darauf zurückgeht, dass das UICC-Stadium nicht sämtliche für das Überleben relevanten Merkmale erfasst, oder aber eine Folge von Bias ist (Healthy screened Bias und / oder Length Time Bias), sollten zusätzliche Analysen durchgeführt werden, inwieweit sich ein unterschiedliches Überleben nach Detektionsmodus (screening- oder symptomdetektiert) auf die Ergebnisse auswirkt. Außerdem wäre es sinnvoll, das UICC-I-Stadium auf Basis der T-Angabe der TNM-Klassifikation entsprechend der Größe und Ausdehnung des Primärtumors in UICC Ia (T1) und UICC Ib (T2) feiner zu differenzieren. Aus klinischer Perspektive würde dies eine Einschätzung darüber ermöglichen, wie hoch die Invasivität der notwendigen Behandlung und damit die Belastung für die Patientinnen und Patienten ist (chirurgisch vs. endoskopisch).

## **A8 Würdigung der Anhörung**

### **A8.1 Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan**

Es wurden keine Stellungnahmen zum Berichtsplan eingereicht.

## A9 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](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](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](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 Darmkrebsscreenings im Vergleich zu einem gFOBT-basierten Darmkrebsscreening [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](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 Darmkrebsscreenings im Vergleich zu einem gFOBT-basierten Darmkrebsscreening [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](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; Langversion 3.0; AWMF-Registernummer: 021-007OL [online]. 2025 [Zugriff: 20.10.2025]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-007OLI\\_S3\\_Kolorektales-Karzinom\\_2025-09.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-007OLI_S3_Kolorektales-Karzinom_2025-09.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](https://www.iqwig.de/download/s21-02_leitliniensynopse-zur-organisierten-darmkrebsfrueherkennung_rapid-report_v1-0.pdf).
16. Jahn B, Sroczynski 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>.
17. 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](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf).
18. 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](https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf).

19. 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>.
20. 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>.
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. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. Methods for meta-analysis in medical research. Chichester: Wiley; 2000.
23. Schulz A, Schürmann C, Skipka G et al. 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.
24. 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>.
25. 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>.
26. Deutsche Krebsregister. Bevölkerungsbezogene Krebsregister in Deutschland [online]. [Zugriff: 26.02.2025]. URL: <https://www.dkr.de/uebersicht>.
27. The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency. Welcome to the TLV [online]. [Zugriff: 26.02.2025]. URL: <https://www.tlv.se/in-english.html>.
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 [online]. 2021 [Zugriff: 18.03.2025]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34097370>.
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 et al. Guidance for the Conduct and Reporting of Modeling and Simulation Studies in the Context of Health Technology Assessment [online]. 2008 [Zugriff: 18.03.2025]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27854408>.
33. 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>.
34. 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](https://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta099_bericht_de.pdf).
35. 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>.
36. Tanaka T. Colorectal carcinogenesis: Review of human and experimental animal studies. *J Carcinog* 2009; 8: 5. <https://doi.org/10.4103/1477-3163.49014>.
37. Brenner H, Altenhofen L, Stock C et al. Prevention, early detection, and overdiagnosis of colorectal cancer within 10 years of screening colonoscopy in Germany. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(4): 717-723. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.08.036>.
38. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 2012; 366(8): 687-696. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1100370>.
39. Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network. Colorectal cancer; Colorectal models [online]. [Zugriff: 16.10.2025]. URL: <https://cisnet.cancer.gov/resources/model-registry/colorectal-models/>.
40. Lin JS, Piper MA, Perdue LA et al. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2016; 315(23): 2576-2594. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.3332>.
41. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993; 13(4): 322-338. <https://doi.org/10.1177/0272989X9301300409>.
42. Sanduleanu S, le Clercq CM, Dekker E et al. Definition and taxonomy of interval colorectal cancers: a proposal for standardising nomenclature. *Gut* 2015; 64(8): 1257-1267. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307992>.

43. Lin JS, Perdue LA, Henrikson NB et al. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA 2021; 325(19): 1978-1997. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4417>.
44. Jorgensen OD, Kronborg O, Fenger C. A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. Gut 2002; 50(1): 29-32. <https://doi.org/10.1136/gut.50.1.29>.
45. Kronborg O, Fenger C, Olsen J et al. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. Lancet 1996; 348(9040): 1467-1471. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)03430-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)03430-7).
46. Kronborg O, Jorgensen OD, Fenger C et al. Randomized study of biennial screening with a faecal occult blood test: results after nine screening rounds. Scand J Gastroenterol 2004; 39(9): 846-851. <https://doi.org/10.1080/00365520410003182>.
47. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. Lancet 1996; 348(9040): 1472-1477. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)03386-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)03386-7).
48. Robinson MH, Hardcastle JD, Moss SM et al. The risks of screening: data from the Nottingham randomised controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. Gut 1999; 45(4): 588-592. <https://doi.org/10.1136/gut.45.4.588>.
49. Scholefield JH, Moss S, Sufi F et al. Effect of faecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: results from a randomised controlled trial. Gut 2002; 50(6): 840-844. <https://doi.org/10.1136/gut.50.6.840>.
50. Scholefield JH, Moss SM, Mangham CM et al. Nottingham trial of faecal occult blood testing for colorectal cancer: a 20-year follow-up. Gut 2012; 61(7): 1036-1040. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300774>.
51. Whynes DK, Mangham CM, Balfour TW et al. Analysis of deaths occurring within the Nottingham trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. Gut 2010; 59(8): 1088-1093. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.192971>.
52. Faculty of Public Health, Khon Kaen University Thailand,. Colorectal cancer screening using immunochemical fecal occult blood testing(iFOBT) in a Thai population aged 45-74 years; a population-based randomized controlled trial [online]. 2016 [Zugriff: 10.05.2023]. URL: <https://www.thaiclinicaltrials.org/show/TCTR20160410001>.
53. Sarakarn P, Promthet S, Vatanasapt P et al. Preliminary Results: Colorectal Cancer Screening Using Fecal Immunochemical Test (FIT) in a Thai Population Aged 45-74 Years; A Population-Based Randomized Controlled Trial. Asian Pac J Cancer Prev 2017; 18(10): 2883-2889. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.10.2883>.

54. Adebisi AA, Onobun DE, Adediran A et al. Evaluation of Morbidity and Mortality in Iatrogenic Colonic Perforation During Colonoscopy: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus* 2024; 16(11): e73302. <https://doi.org/10.7759/cureus.73302>.
55. Chandan S, Facciorusso A, Yarra P et al. Colonoscopy-Related Adverse Events in Patients With Abnormal Stool-Based Tests: A Systematic Review of Literature and Meta-analysis of Outcomes. *Am J Gastroenterol* 2022; 117(3): 381-393. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001614>.
56. Ding H, Lin J, Xu Z et al. A Global Evaluation of the Performance Indicators of Colorectal Cancer Screening with Fecal Immunochemical Tests and Colonoscopy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2022; 14(4). <https://doi.org/10.3390/cancers14041073>.
57. Fernandes C, Estevinho M, Marques Cruz M et al. Adenoma detection rate by colonoscopy in real-world population-based studies: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2025; 57(1): 49-61. <https://doi.org/10.1055/a-2382-5795>.
58. Grobbee EJ, Wisse PHA, Schreuders EH et al. Guaiac-based faecal occult blood tests versus faecal immunochemical tests for colorectal cancer screening in average-risk individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 6: CD009276. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009276.pub2>.
59. Jahn B, Bundo M, Arvandi M et al. One in three adenomas could be missed by white-light colonoscopy - findings from a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2025; 25(1): 170. <https://doi.org/10.1186/s12876-025-03679-4>.
60. Kindt IS, Martiny FHJ, Gram EG et al. The risk of bleeding and perforation from sigmoidoscopy or colonoscopy in colorectal cancer screening: A systematic review and meta-analyses. *PLoS One* 2023; 18(10): e0292797. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0292797>.
61. Niedermaier T, Balavarca Y, Brenner H. Stage-Specific Sensitivity of Fecal Immunochemical Tests for Detecting Colorectal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2020; 115(1): 56-69. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000465>.
62. Yaghoobi M, Mehraban Far P, Mbuagbaw L et al. Potential Modifiers and Different Cut-offs in Diagnostic Accuracy of Fecal Immunochemical Test in Detecting Advanced Colon Neoplasia: A Diagnostic Test Accuracy Meta-analysis. *Middle East Journal of Digestive Diseases* 2022; 14(4): 382-395. <https://doi.org/10.34172/mejdd.2022.299>.
63. Yaghoobi M, Mehraban Far P, Mbuagbaw L et al. Head-to-Head Diagnostic Test Accuracy Meta-analysis of Colonoscopy and Fecal Immunochemical Test in Detecting Advanced Colon Neoplasia. *Middle East Journal of Digestive Diseases* 2023; 15(1): 5-11. <https://doi.org/10.34172/mejdd.2023.313>.



64. Sergeev D, Heisser T, Hoffmeister M et al. Potential for enhancing efficacy of screening colonoscopy by lowering starting ages and extending screening intervals: A modelling study for Germany. *Int J Cancer* 2025. <https://doi.org/10.1002/ijc.35322>.
65. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S et al. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection; systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2011; 259(2): 393-405. <https://doi.org/10.1148/radiol.11101887>.
66. Zhao S, Wang S, Pan P et al. Magnitude, Risk Factors, and Factors Associated With Adenoma Miss Rate of Tandem Colonoscopy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2019; 156(6): 1661-1674 e1611. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.01.260>.
67. Institut des Bewertungsausschusses. Beschluss des Bewertungsausschusses nach § 87 Abs. 1 Satz 1 SGB V in seiner 435. Sitzung am 29. März 2019; Teil A zur Änderung des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) mit Wirkung zum 1. April 2019 [online]. 2019 [Zugriff: 10.09.2025]. URL: [https://institut-ba.de/ba/babeschluesse/2019-03-29\\_ba435\\_1.pdf](https://institut-ba.de/ba/babeschluesse/2019-03-29_ba435_1.pdf).
68. Wang P, Liu P, Glissen Brown JR et al. Lower Adenoma Miss Rate of Computer-Aided Detection-Assisted Colonoscopy vs Routine White-Light Colonoscopy in a Prospective Tandem Study. *Gastroenterology* 2020; 159(4): 1252-1261 e1255. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.023>.
69. Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung in Deutschland. Früherkennungskoloskopie; Jahresbericht 2019 [online]. 2021 [Zugriff: 16.10.2025]. URL: [https://www.zi.de/fileadmin/Downloads/Themen/Evaluation/koloskopie/Zentralinstitut.2021.Koloskopie-Jahresbericht\\_2019.pdf](https://www.zi.de/fileadmin/Downloads/Themen/Evaluation/koloskopie/Zentralinstitut.2021.Koloskopie-Jahresbericht_2019.pdf).
70. Zentrum für Krebsregisterdaten. Epidemiologischer Datensatz des ZfKD auf Basis der Landeskrebsregisterdaten, verfügbare Diagnosejahre bis 2023 [unveröffentlicht]. 2025.
71. Destatis. Sterbetafeln 2021/23; Statistischer Bericht [online]. 2024 [Zugriff: 16.10.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Sterbefaelle-Lebenserwartung/Publikationen/Downloads-Sterbefaelle/statistischer-bericht-sterbetafeln-5126207237005.html>.
72. Gesundheitsforen Leipzig. Evaluationsbericht Darmkrebs; oKFE Auswertungsstelle [online]. 2024 [Zugriff: 16.10.2025]. URL: [https://okfe-auswertungsstelle.de/wp-content/uploads/2024/05/20230930\\_GFL\\_oKFE-AS\\_Evaluationsbericht-DK\\_V1.3.pdf](https://okfe-auswertungsstelle.de/wp-content/uploads/2024/05/20230930_GFL_oKFE-AS_Evaluationsbericht-DK_V1.3.pdf).
73. Kim NH, Jung YS, Jeong WS et al. Miss rate of colorectal neoplastic polyps and risk factors for missed polyps in consecutive colonoscopies. *Intest Res* 2017; 15(3): 411-418. <https://doi.org/10.5217/ir.2017.15.3.411>.

74. Baxter NN, Warren JL, Barrett MJ et al. Association between colonoscopy and colorectal cancer mortality in a US cohort according to site of cancer and colonoscopist specialty. *J Clin Oncol* 2012; 30(21): 2664-2669. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.4772>.
75. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM et al. Protection from colorectal cancer after colonoscopy: a population-based, case-control study. *Ann Intern Med* 2011; 154(1): 22-30. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-154-1-201101040-00004>.
76. Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V et al. Protection from right- and left-sided colorectal neoplasms after colonoscopy: population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(2): 89-95. <https://doi.org/10.1093/jnci/djp436>.
77. Singh H, Nugent Z, Demers AA et al. The reduction in colorectal cancer mortality after colonoscopy varies by site of the cancer. *Gastroenterology* 2010; 139(4): 1128-1137. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.052>.
78. Brenner H, Jansen L, Ulrich A et al. Survival of patients with symptom- and screening-detected colorectal cancer. *Oncotarget* 2016; 7(28): 44695-44704. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9412>.
79. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA et al. Development of AMSTAR; a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007; 7: 10. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-7-10>.
80. Lin JS, Piper MA, Perdue LA et al. Screening for Colorectal Cancer: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force [online]. 2016. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK373584>.
81. Whitlock EP, Lin JS, Liles E et al. Screening for colorectal cancer; a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008; 149(9): 638-658. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-149-9-200811040-00245>.
82. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002; 137(2): 129-131. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-2-200207160-00014>.
83. 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.
84. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.5; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 29.10.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/chapter04-tech-supplonlinepdfv65270924>.

85. Haynes RB, Wilczynski NL. Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of diagnosis from Medline; analytical survey.[see comment]. BMJ 2004; 328: 1040-1044. <https://doi.org/10.1136/bmj.38068.557998.EE>

86. Golder S, Wright K, Loke YK. The development of search filters for adverse effects of surgical interventions in Medline and Embase. Health Info Libr J 2018; 35(2): 121-129. <https://doi.org/10.1111/hir.12213>.

## A10 Studienlisten

### A10.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Fitzpatrick-Lewis D, Ali MU, Warren R et al. Screening for Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Colorectal Cancer 2016; 15(4): 298-313.  
<https://doi.org/10.1016/j.clcc.2016.03.003>.
2. Gini A, Jansen EEL, Zielonke N et al. Impact of colorectal cancer screening on cancer-specific mortality in Europe: A systematic review. Eur J Cancer 2020; 127: 224-235.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.12.014>.
3. Han C, Wu F, Xu J. Effectiveness of sigmoidoscopy or colonoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. Front Oncol 2024; 14: 1364923. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1364923>.
4. Jodal HC, Helsing LM, Anderson JC et al. Colorectal cancer screening with faecal testing, sigmoidoscopy or colonoscopy: a systematic review and network meta-analysis. BMJ Open 2019; 9(10): e032773. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-032773>.
5. Lin JS, Perdue LA, Henrikson NB et al. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA 2021; 325(19): 1978-1997. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4417>.
6. Lin JS, Piper MA, Perdue LA et al. Screening for Colorectal Cancer: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force [online]. 2016. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK373584>.
7. Lin JS, Piper MA, Perdue LA et al. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA 2016; 315(23): 2576-2594. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.3332>.
8. Tinmouth J, Vella ET, Baxter NN et al. Colorectal Cancer Screening in Average Risk Populations: Evidence Summary. Can J Gastroenterol Hepatol 2016; 2016: 2878149. <https://doi.org/10.1155/2016/2878149>.
9. Wang X, Cao L, Song X et al. Is flexible sigmoidoscopy screening associated with reducing colorectal cancer incidence and mortality? a meta-analysis and systematic review. Front Oncol 2023; 13: 1288086. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1288086>.
10. Zhang C, Liu L, Li J et al. Effect of flexible sigmoidoscopy-based screening on colorectal cancer incidence and mortality: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Expert Rev Anticancer Ther 2023; 23(11): 1217-1227. <https://doi.org/10.1080/14737140.2023.2245564>.

11. Zhang J, Chen G, Li Z et al. Colonoscopic screening is associated with reduced Colorectal Cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis. J Cancer 2020; 11(20): 5953-5970. <https://doi.org/10.7150/jca.46661>.

#### **A10.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichten mit Daten zur Testgüte des iFOBT und der Koloskopie sowie nach Daten zu Nebenwirkungen der Koloskopie**

1. Adebisi AA, Onobun DE, Adediran A et al. Evaluation of Morbidity and Mortality in Iatrogenic Colonic Perforation During Colonoscopy: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. Cureus 2024; 16(11): e73302. <https://doi.org/10.7759/cureus.73302>.

2. Chandan S, Facciorusso A, Yarra P et al. Colonoscopy-Related Adverse Events in Patients With Abnormal Stool-Based Tests: A Systematic Review of Literature and Meta-analysis of Outcomes. Am J Gastroenterol 2022; 117(3): 381-393. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001614>.

3. 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>.

4. Ding H, Lin J, Xu Z et al. A Global Evaluation of the Performance Indicators of Colorectal Cancer Screening with Fecal Immunochemical Tests and Colonoscopy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers (Basel) 2022; 14(4). <https://doi.org/10.3390/cancers14041073>.

5. Fernandes C, Estevinho M, Marques Cruz M et al. Adenoma detection rate by colonoscopy in real-world population-based studies: a systematic review and meta-analysis. Endoscopy 2025; 57(1): 49-61. <https://doi.org/10.1055/a-2382-5795>.

6. Grobbee EJ, Wisse PHA, Schreuders EH et al. Guaiac-based faecal occult blood tests versus faecal immunochemical tests for colorectal cancer screening in average-risk individuals. Cochrane Database Syst Rev 2022; 6: CD009276. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009276.pub2>.

7. Jahn B, Bundo M, Arvandi M et al. One in three adenomas could be missed by white-light colonoscopy - findings from a systematic review and meta-analysis. BMC Gastroenterol 2025; 25(1): 170. <https://doi.org/10.1186/s12876-025-03679-4>.

8. Kindt IS, Martiny FHJ, Gram EG et al. The risk of bleeding and perforation from sigmoidoscopy or colonoscopy in colorectal cancer screening: A systematic review and meta-analyses. PLoS One 2023; 18(10): e0292797. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0292797>.

9. 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>.

10. Lin JS, Perdue LA, Henrikson NB et al. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA 2021; 325(19): 1978-1997. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4417>.

11. Niedermaier T, Balavarca Y, Brenner H. Stage-Specific Sensitivity of Fecal Immunochemical Tests for Detecting Colorectal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol 2020; 115(1): 56-69. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000465>.

12. 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.00000000000001122>.

13. Yaghoobi M, Mehraban Far P, Mbuagbaw L et al. Potential Modifiers and Different Cut-offs in Diagnostic Accuracy of Fecal Immunochemical Test in Detecting Advanced Colon Neoplasia: A Diagnostic Test Accuracy Meta-analysis. Middle East Journal of Digestive Diseases 2022; 14(4): 382-395. <https://doi.org/10.34172/mejdd.2022.299>.

14. Yaghoobi M, Mehraban Far P, Mbuagbaw L et al. Head-to-Head Diagnostic Test Accuracy Meta-analysis of Colonoscopy and Fecal Immunochemical Test in Detecting Advanced Colon Neoplasia. Middle East Journal of Digestive Diseases 2023; 15(1): 5-11. <https://doi.org/10.34172/mejdd.2023.313>.

### **A10.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen zum Thema aus der bibliografischen Recherche**

#### **Fragestellung 1**

##### ***Nicht E1 (Population)***

1. Bahler C, Brungger B, Ulyte A et al. Temporal trends and regional disparities in cancer screening utilization: an observational Swiss claims-based study. BMC Public Health 2021; 21(1): 23. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-10079-8>.

2. Bitler MP, Carpenter CS, Horn D. Effects of the Colorectal Cancer Control Program. Health Econ 2021; 30(11): 2667-2685. <https://doi.org/10.1002/hec.4397>.

3. Blom J, Saraste D, Tornberg S et al. Routine Fecal Occult Blood Screening and Colorectal Cancer Mortality in Sweden. JAMA Network Open 2024; 7(2): e240516. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.0516>.

4. Chiu HM, Jen GH, Wang YW et al. Long-term effectiveness of faecal immunochemical test screening for proximal and distal colorectal cancers. Gut 2021; 70(12): 2321-2329. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322545>.

5. Clark GRC, Fraser CG, Strachan JA et al. Sex variation in colorectal cancer mortality: trends and implications for screening. Eur J Public Health 2023; 33(2): 331-335. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckad029>.

6. Clarke RB, Therkildsen C, Gram MA et al. Use of primary health care and participation in colorectal cancer screening - a Danish national register-based study. *Acta Oncol* 2020; 59(8): 1002-1006. <https://doi.org/10.1080/0284186x.2020.1750697>.
7. de Klerk CM, van der Vlugt M, Smagge BA et al. Urban density differences in colorectal cancer screening participation and screening yield in The Netherlands. *Preventive Medicine Reports* 2022; 27: 101791. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2022.101791>.
8. Dominitz JA, Robertson DJ. Understanding the Results of a Randomized Trial of Screening Colonoscopy. *N Engl J Med* 2022; 387(17): 1609-1611. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2211595>.
9. Forbes N. Outcomes Associated With Colorectal Cancer After Population-Based Colonoscopy Screening: Results From a European Pragmatic Randomized Trial. *Gastroenterology* 2023; 164(3): 493-494. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.10.038>.
10. Green BB, Vollmer WM, Keast E et al. Challenges in assessing population reach in a pragmatic trial. *Preventive medicine reports* 2019; 15. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2019.100910>.
11. Hsiao BY, Chiang CJ, Yang YW et al. Insights Into Colorectal Cancer Screening: A Multidatabase Cohort Study of Over 1.5 Million Taiwanese. *Am J Prev Med* 2024; 67(3): 339-349. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2024.04.012>.
12. Lee YC, Chiang TH, Chiu HM et al. Community-Based Gastric Cancer Screening Coupled With a National Colorectal Cancer Screening Program: Baseline Results. *Gastroenterology* 2021; 160(6): 2159-2161.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.01.008>.
13. Malmqvist J, Siersma V, Hestbech MS et al. Psychosocial consequences of invitation to colorectal cancer screening: a matched cohort study. *J Epidemiol Community Health* 2021; 75(9): 867-873. <https://doi.org/10.1136/jech-2019-213360>.
14. O'Leary K. Uncertain role for colonoscopy screening. *Nat Med* 2022. <https://doi.org/10.1038/d41591-022-00102-3>.
15. Pierre Victor D, Pinsky PF. Association of Nonadherence to Cancer Screening Examinations With Mortality From Unrelated Causes: a Secondary Analysis of the PLCO Cancer Screening Trial. *JAMA Intern Med* 2019; 179(2): 196-203. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.5982>.
16. Pinsky PF, Miller EA, Zhu CS et al. Overall mortality in men and women in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *J Med Screen* 2019; 26(3): 127-134. <https://doi.org/10.1177/0969141319839097>.

17. Shaukat A, Shyne M, Mandel JS et al. Colonoscopy With Polypectomy Reduces Long-Term Incidence of Colorectal Cancer in Both Men and Women: Extended Results From the Minnesota Colon Cancer Control Study. *Gastroenterology* 2021; 160(4): 1397-1399.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.11.014>.
18. Su SY, Huang JY. Effect of nationwide screening program on colorectal cancer mortality in Taiwan: a controlled interrupted time series analysis. *Int J Colorectal Dis* 2020; 35(2): 239-247. <https://doi.org/10.1007/s00384-019-03468-y>.
19. Tran TN, Van Hal G, Peeters M et al. Population-Based Data Reveal Factors Associated with Organised and Non-Organised Colorectal Cancer Screening: An Important Step towards Improving Coverage. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18(16). <https://doi.org/10.3390/ijerph18168373>.
20. van der Meulen MP, Toes-Zoutendijk E, Spaander MCW et al. Socioeconomic differences in participation and diagnostic yield within the Dutch national colorectal cancer screening programme with faecal immunochemical testing. *PLoS One* 2022; 17(2): e0264067. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264067>.
21. Zhang Y, Sheng C, Fan Z et al. Risk-stratified screening and colorectal cancer incidence and mortality: A retrospective study from the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Prev Med* 2024; 187: 108117. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2024.108117>.

### ***Nicht E2 (Prüfintervention)***

1. Lee JA, Chang Y, Kim Y et al. Colonoscopic Screening and Risk of All-Cause and Colorectal Cancer Mortality in Young and Older Individuals. *Cancer Res Treat* 2023; 55(2): 618-625. <https://doi.org/10.4143/crt.2022.852>.
2. Sehgal M, Ladabaum U, Mithal A et al. Colorectal Cancer Incidence After Colonoscopy at Ages 45-49 or 50-54 Years. *Gastroenterology* 2021; 160(6): 2018-2028.e13. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.02.015>.
3. Tanaka K, Sobue T, Zha L et al. Effectiveness of screening using fecal occult blood test and colonoscopy on the risk of colorectal cancer: The Japan Public Health Center-based Prospective Study. *J Epidemiol* 2023; 33(2): 91-100. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20210057>.
4. Warren Andersen S, Blot WJ, Lipworth L et al. Association of Race and Socioeconomic Status With Colorectal Cancer Screening, Colorectal Cancer Risk, and Mortality in Southern US Adults. *JAMA Network Open* 2019; 2(12): e1917995. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.17995>.



**Nicht E3 (Vergleichsintervention)**

1. Gilfoyle M, Chaurasia A, Garcia J et al. Perceived susceptibility to developing cancer and screening for colorectal and prostate cancer: A longitudinal analysis of Alberta's Tomorrow Project. J Med Screen 2021; 28(2): 148-157. <https://doi.org/10.1177/0969141320941900>.
2. Levin TR, Jensen CD, Chawla NM et al. Early Screening of African Americans (45-50 Years Old) in a Fecal Immunochemical Test-Based Colorectal Cancer Screening Program. Gastroenterology 2020; 159(5): 1695-1704.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.07.011>.

**Nicht E4 (Patientenrelevante Endpunkte)**

1. Chaiarch K, Maneenin N, Maneenin C et al. Factors associated with participation in colorectal cancer screening using a fecal immunochemical test (FIT) in Thai population aged 45 to 74 years in Namphong District, Khon Kaen Province. J Med Assoc Thai 2021; 104(7): 1067-1072. <https://doi.org/10.35755/jmedassocthai.2021.07.11904>.
2. Fisher DA, Prinic N, Miller-Wilson LA et al. Utilization of a Colorectal Cancer Screening Test Among Individuals With Average Risk. JAMA Network Open 2021; 4(9): e2122269. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.22269>.
3. Gorina Y, Elgaddal N. Patterns of Mammography, Pap Smear, and Colorectal Cancer Screening Services Among Women Aged 45 and Over. National health statistics reports 2021; (157): 1-18.
4. Millien VO, Levine P, Suarez MG. Colorectal cancer screening in African Americans: are we following the guidelines? Cancer Causes Control 2021; 32(9): 943-951. <https://doi.org/10.1007/s10552-021-01448-8>.

**Nicht E5 (Studientyp)**

1. Chien KL, Lin TY, Hsu CY et al. Association between faecal haemoglobin concentration and the risk of cardiovascular diseases among Taiwanese adults in a community-based screening cohort. BMJ Open 2020; 10(6): e032633. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-032633>.
2. Cloeren M, Dement J, Ghorbanpoor K et al. Colorectal Cancer (CRC) Screening in Occupational Health Surveillance Exams Is Associated With Decreased CRC Mortality. Am J Ind Med 2024. <https://doi.org/10.1002/ajim.23688>.
3. Currais P, Mao de Ferro S, Areia M et al. Should Colorectal Cancer Screening in Portugal Start at the Age of 45 Years? A Cost-Utility Analysis. Portuguese Journal of Gastroenterology 2021; 28(5): 311-318. <https://doi.org/10.1159/000513592>.
4. Green BB, Coronado GD, Schwartz M et al. Using a continuum of hybrid effectiveness-implementation studies to put research-tested colorectal screening interventions into practice. Implement Sci 2019; 14(1): 53. <https://doi.org/10.1186/s13012-019-0903-5>.

5. Knudsen MD, Wang K, Wang L et al. Colorectal Cancer Incidence and Mortality After Negative Colonoscopy Screening Results. *JAMA Oncology* 2024.  
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2024.5227>.
6. Lawler T, Walts ZL, Steinwandel M et al. Type 2 Diabetes and Colorectal Cancer Risk. *JAMA Network Open* 2023; 6(11): e2343333.  
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.43333>.
7. Lee JK, Merchant SA, Jensen CD et al. Rising Early-onset Colorectal Cancer Incidence Is Not an Artifact of Increased Screening Colonoscopy Use in a Large, Diverse Healthcare System. *Gastroenterology* 2022; 162(1): 325-327.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.09.034>.
8. Ma W, Wang M, Wang K et al. Age at Initiation of Lower Gastrointestinal Endoscopy and Colorectal Cancer Risk Among US Women. *JAMA Oncology* 2022; 8(7): 986-993.  
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.0883>.
9. Nam S, Choi YJ, Kim DW et al. Risk Factors for Colorectal Cancer in Korea: A Population-Based Retrospective Cohort Study. *Annals of Coloproctology* 2019; 35(6): 347-356.  
<https://doi.org/10.3393/ac.2019.10.21>.
10. Patel S, Issaka RB, Chen E et al. Colorectal Cancer Screening and COVID-19. *Am J Gastroenterol* 2021; 116(2): 433-434. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000970>.
11. Taylor S, Salimi F, Earnest A et al. The short to medium term benefits of the Australian colorectal cancer screening program. *Med J Aust* 2021; 214(2): 90-92.  
<https://doi.org/10.5694/mja2.50859>.
12. Vleugels JLA, Koens L, Dijkgraaf MGW et al. Suboptimal endoscopic cancer recognition in colorectal lesions in a national bowel screening programme. *Gut* 2020; 69(6): 977-980.  
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316882>.
13. Wang K, Ma W, Wu K et al. Healthy lifestyle, endoscopic screening, and colorectal cancer incidence and mortality in the United States: A nationwide cohort study. *PLoS Medicine / Public Library of Science* 2021; 18(2): e1003522.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003522>.
14. Zhang G, Wang Y, Zhao L et al. Fecal Immunochemical Testing and the Risk of Advanced Colorectal Neoplasia: A Difference-In-Difference Analysis. *JCO Global Oncology* 2024; 10: e2300188. <https://doi.org/10.1200/go.23.00188>.
15. Zhang X, Yang L, Liu S et al. Performance of different colorectal cancer screening strategies: a long-term passive follow-up population-based screening program in Beijing, China. *BMC Public Health* 2023; 23(1): 1640. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-16564-0>.

**Nicht E8 (Studiengröße)**

1. Shaikat A, Wolf J, Rudser K et al. Multilevel Interventions to Improve Colorectal Cancer Screening in an Urban Native American Community: A Pilot Randomized Clinical Trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2024; 22(8): 1744-1746.e1.

<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.01.044>.

**Nicht E9 (Vollpublikation)**

1. King DB. Invitation to a single FS screening vs. usual care reduced colorectal cancer mortality and incidence at >15 y. Ann Intern Med 2022; 175(3): JC32.

<https://doi.org/10.7326/j22-0004>.

**Fragestellung 2****Nicht E1 (Population)**

1. Kronborg O, Fenger C, Olsen J et al. Repeated screening for colorectal cancer with fecal occult blood test. A prospective randomized study at Funen, Denmark. Scand J Gastroenterol 1989; 24(5): 599-606. <https://doi.org/10.3109/00365528909093096>.

2. Kronborg O, Fenger C, Sondergaard O et al. Initial mass screening for colorectal cancer with fecal occult blood test. A prospective randomized study at Funen in Denmark. Scand J Gastroenterol 1987; 22(6): 677-686. <https://doi.org/10.3109/00365528709011142>.

3. Manser CN, Bachmann LM, Brunner J et al. Colonoscopy screening markedly reduces the occurrence of colon carcinomas and carcinoma-related death: A closed cohort study. Gastrointest Endosc 2012; 76(1): 110-117. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2012.02.040>.

4. Zheng S, Chen K, Liu X et al. Cluster randomization trial of sequence mass screening for colorectal cancer. Dis Colon Rectum 2003; 46(1): 51-58. <https://doi.org/10.1007/s10350-004-6496-2>.

**Nicht E5 (Studientyp)**

1. Faivre J, Dancourt V, Lejeune C et al. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. Gastroenterology 2004; 126(7): 1674-1680. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.02.018>.

2. Kavanagh AM, Giovannucci EL, Fuchs CS et al. Screening endoscopy and risk of colorectal cancer in United States men. Cancer Causes Control 1998; 9(4): 455-462. <https://doi.org/10.1023/a:1008884021049>.

3. Morois S, Cottet V, Racine A et al. Colonoscopy reduced distal colorectal cancer risk and excess cancer risk associated with family history. Cancer Causes Control 2014; 25(10): 1329-1336. <https://doi.org/10.1007/s10552-014-0438-7>.

4. Nishihara R, Wu K, Lochhead P et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. N Engl J Med 2013; 369(12): 1095-1105. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1301969>.

## A11 Bewertung der Qualität der Basis-SÜ

Die Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung der Basis-SÜ erfolgte in Anlehnung an AMSTAR, Item 3 [79].

Tabelle 26: Bewertung der Informationsbeschaffung zur systematischen Übersicht Lin 2021

Lin 2021 [3,43]	Bewertung	Erläuterung
1. Wurden mindestens 2 verschiedene Informationsquellen durchsucht (z. B. bibliografische Datenbanken und Studienregister)?	ja	1. Bibliografische Datenbanken 2. Sichtung von eingeschlossenen Studien des vorangegangenen Reviews [40,80] 3. Sichtung von Referenzlisten 4. Expertenbefragungen 5. Studienregister (nur laufende Studien)
2. Wurden mindestens 2 verschiedene bibliografische Datenbanken durchsucht?	ja	MEDLINE, PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trial
3. Werden Suchzeitraum oder Suchdatum genannt?	ja	Der Bericht ist eine Aktualisierung der Berichte von 2016 [80], und 2008 [81] und der 2002 erschienenen USPSTF-Recommendation [82] Suchzeitraum nach SR: 1999–2006; Suchzeitraum nach Primärstudien: Januar 2008 bis Dezember 2019
4. Werden zumindest die wichtigsten Freitextbegriffe oder Schlagwörter der Suchstrategie genannt?	ja	Darstellung der Suchstrategien im Anhang
Frage 1.–4. mit ja: umfassend; mindestens 1 Frage mit nein: fraglich	ja	Umfassend mit Einschränkung auf englischsprachige Publikationen in MEDLINE; Suche nach Primärstudien ab 2008

## A12 Suchstrategien Nutzenbewertung

### A12.1 Bibliografische Datenbanken

#### Suche nach systematischen Übersichten

##### 1. MEDLINE

*Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to November 08, 2024

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [83] – 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).

*Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to June 07, 2021

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [83] – 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	screening*.mp.
5	Colonoscopy/
6	(colonoscop* or endoscop*).ab,ti.
7	Occult Blood/
8	Reagent Kits, Diagnostic/
9	(stool or fece* or faece* or fecal* or faecal* or blood or occult or bleed* or fob*).ab,ti.
10	immunochemical*.ab,ti.
11	(haemoccult* or hemoccult*).ab,ti.
12	or/5-11
13	cochrane database of systematic reviews.jn.
14	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
15	meta analysis.pt.
16	or/13-15
17	3 and 4 and 12 and 16
18	limit 20 to yr="2016 -Current"

## 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

*Suchoberfläche: INAHTA*

#	Searches
1	("Colorectal Neoplasms"[mhe]) OR ((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*)) [Title] OR ((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*)) [abs] FROM 2016 TO 2021

## Suche nach Primärstudien Fragestellung 1

### 1. MEDLINE

*Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to December 26, 2024

Es wurden folgende Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [84] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2023 revision)
- Non-RCT: Search filter with best sensitivity for controlled NRS (Ovid MEDLINE, adapted from PubMed) [21]

	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"/mt [Methods]
8	or/5-7
9	exp Colonoscopy/
10	Colonography, Computed Tomographic/
11	(colonoscop* or sigmoidoscop* or colonograph*).ti,ab.
12	Occult Blood/
13	Guaiaac/
14	(f?ecal* or immunochemical or guaiac* or occult blood or h?emoccult*).ti,ab.
15	or/9-14
16	and/4,8,15
17	randomized controlled trial.pt.
18	controlled clinical trial.pt.
19	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
20	drug therapy.fs.
21	or/17-20
22	21 not (exp animals/ not humans.sh.)
23	and/16,22
24	exp cohort studies/ or exp epidemiologic studies/ or exp clinical trial/ or exp evaluation studies as topic/ or exp statistics as topic/
25	((control and (group* or study)) or (time and factors) or program or survey* or ci or cohort or comparative stud* or evaluation studies or follow-up*).mp.
26	or/24-25
27	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
28	hi.fs. or case report.mp.
29	or/27-28
30	26 not 29
31	and/16,30
32	or/23,31
33	32 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
34	33 and 20191201:3000.(dt).



## 2. Embase

*Suchoberfläche: Ovid*

- Embase 1974 to 2024 December 26

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Wong [83] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	exp colon cancer/
2	exp colorectal tumor/
3	colon polyp/
4	((colorectal* or rectal* or colon* or sigma* or sigmo* or rectum*) adj5 (cancer? or metastas* or carcinom* or neoplas* or malignan* or tumor?r? or adenomatous* or adenocarcinoma* or adenoma* or polyp*)).ti,ab.
5	or/1-3
6	exp screening/
7	(screening* or screened*).mp.
8	or/6-7
9	colonoscopy/
10	sigmoidoscopy/
11	computed tomographic colonography/
12	(colonoscop* or sigmoidoscop* or colonograph*).ti,ab.
13	occult blood/
14	occult blood test/
15	guaiac/
16	(f?ecal* or immunochemical or guaiac* or occult blood or h?emoccult*).ti,ab.
17	or/9-16
18	and/5,8,17
19	(random* or double-blind*).tw.
20	placebo*.mp.
21	or/19-20
22	and/18,21
23	22 not medline.cr.
24	23 not (exp animal/ not exp human/)
25	24 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
26	25 not ((afrikaans or albanian or arabic or armenian or azerbaijani or basque or belorussian or bosnian or bulgarian or catalan or chinese or croatian or czech or danish or dutch or english or esperanto or estonian or finnish or french or gallegan or georgian or german or greek or hebrew or hindi or hungarian or icelandic or indonesian or irish gaelic or italian or japanese or korean or latvian or lithuanian or macedonian or malay or norwegian or persian or polish or polyglot or portuguese or pushto or romanian or russian or scottish gaelic or serbian or slovak or slovene or spanish or swedish or thai or turkish or ukrainian or urdu or uzbek or vietnamese) not (english or german)).lg.
27	26 and 20191201:3000.(dc).

### 3. The Cochrane Library

*Suchoberfläche: Wiley*

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 11 of 12, November 2024

#	Searches
#1	[mh "Colorectal Neoplasms"]
#2	[mh ^"Colonic Polyps"]
#3	((colorectal* or rectal* or colon* or sigma* or sigmo* or rectum*) NEAR/5 (cancer? or metastas* or carcinom* or neoplas* or malignan* or tumor? or adenomatous* or adenocarcinoma* or adenoma* or polyp*)):ti,ab
#4	#1 OR #2 OR #3
#5	(screening* or screened*):ti,ab,kw
#6	[mh ^"Mass Screening"]
#7	MeSH descriptor: [Early Detection of Cancer] this term only and with qualifier(s): [methods - MT]
#8	#5 OR #6 OR #7
#9	[mh "Colonoscopy"]
#10	[mh ^"Colonography, Computed Tomographic"]
#11	(colonoscop* or sigmoidoscop* or colonograph*):ti,ab
#12	[mh ^"Occult Blood"]
#13	[mh ^"Guaiaac"]
#14	(f?ecal* or immunochemical or guaiac* or occult blood or h?emoccult*):ti,ab
#15	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
#16	#4 AND #8 AND #15
#17	#16 not (*clinicaltrial*gov* or *trialsearch*who* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
#18	#17 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown))) with Publication Year from 2019 to 2024, in Trials

### Suche nach Primärstudien Fragestellung 2

#### MEDLINE

*Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to February 12, 2025

Es wurden folgende Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [84] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2023 revision)
- Non-RCT: Search filter with best sensitivity for controlled NRS (Ovid MEDLINE, adapted from PubMed) [21]

	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	Mass Screening/
6	*"Early Detection of Cancer"/
7	or/5-6
8	interval*.mp.
9	and/7-8
10	(interval* adj7 screen*).mp.
11	or/9-10
12	exp Colonoscopy/
13	Colonography, Computed Tomographic/
14	(colonoscop* or colonograph*).ti,ab.
15	or/12-14
16	and/4,11,15
17	randomized controlled trial.pt.
18	controlled clinical trial.pt.
19	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
20	drug therapy.fs.
21	or/17-20
22	21 not (exp animals/ not humans.sh.)
23	and/16,22
24	exp cohort studies/ or exp epidemiologic studies/ or exp clinical trial/ or exp evaluation studies as topic/ or exp statistics as topic/
25	((control and (group* or study)) or (time and factors) or program or survey* or ci or cohort or comparative stud* or evaluation studies or follow-up*).mp.
26	or/24-25
27	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
28	hi.fs. or case report.mp.
29	or/27-28
30	26 not 29
31	and/16,30
32	or/23,31
33	32 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.

## 2. Embase

*Suchoberfläche: Ovid*

- Embase 1974 to 2025 February 12

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Wong [83] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	exp colon cancer/
2	exp colorectal tumor/
3	colon polyp/
4	((colorectal* or rectal* or colon* or sigma* or sigmo* or rectum*) adj5 (cancer? or metastas* or carcinom* or neoplas* or malignan* or tumor? or adenomatous* or adenocarcinoma* or adenoma* or polyp*)).ti,ab.
5	or/1-4
6	exp screening/
7	interval*.mp.
8	and/6-7
9	(interval* adj7 screen*).mp.
10	or/8-9
11	colonoscopy/
12	computed tomographic colonography/
13	(colonoscop* or colonograph*).ti,ab.
14	or/11-13
15	and/5,10,14
16	(random* or double-blind*).tw.
17	placebo*.mp.
18	or/16-17
19	and/15,18
20	19 not medline.cr.
21	20 not (exp animal/ not exp human/)
22	21 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
23	22 not ((afrikaans or albanian or arabic or armenian or azerbaijani or basque or belorussian or bosnian or bulgarian or catalan or chinese or croatian or czech or danish or dutch or english or esperanto or estonian or finnish or french or gallegan or georgian or german or greek or hebrew or hindi or hungarian or icelandic or indonesian or irish gaelic or italian or japanese or korean or latvian or lithuanian or macedonian or malay or norwegian or persian or polish or polyglot or portuguese or pushto or romanian or russian or scottish gaelic or serbian or slovak or slovene or spanish or swedish or thai or turkish or ukrainian or urdu or uzbek or vietnamese) not (english or german)).lg.

### 3. The Cochrane Library

*Suchoberfläche: Wiley*

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

#	Searches
#1	[mh "Colorectal Neoplasms"]
#2	[mh ^"Colonic Polyps"]
#3	((colorectal* or rectal* or colon* or sigma* or sigmo* or rectum*) NEAR/5 (cancer? or metastas* or carcinom* or neoplas* or malignan* or tumor? or tumour? or adenomatous* or adenocarcinoma* or adenoma* or polyp*)):ti,ab
#4	#1 OR #2 OR #3
#5	[mh ^"Mass Screening"]
#6	[mh ^"Early Detection of Cancer"]
#7	#5 OR #6
#8	interval*
#9	#7 AND #8
#10	interval* NEAR/7 screen*
#11	#9 or #10
#12	[mh Colonoscopy]
#13	[mh ^"Colonography, Computed Tomographic"]
#14	(colonoscop* or colonograph*):ti,ab
#15	#12 or #13 or #14
#16	#4 and #11 and #15
#17	#16 not (*clinicaltrial*gov* or *trialssearch*who* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
#18	#17 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown)))
#19	#18 in Trials

## A12.2 Studienregister

### 1. ClinicalTrials.gov

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

- URL: <https://clinicaltrials.gov/expert-search>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
AREA[ConditionSearch] ( colorectal cancer OR colon cancer OR colorectal polyp OR colon polyp OR colorectal neoplasms OR colon neoplasms OR colorectal adenoma OR colon adenoma OR rectal cancer ) AND AREA[InterventionSearch] ( colonoscopy OR sigmoidoscopy OR colonography OR occult blood OR guaiac OR immunochemical OR haemoccult OR hemoccult or fecal OR faecal OR FIT OR iFOBT OR gFOBT OR FOBT ) AND ( screening OR screened )

### 2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

**Anbieter:** *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
( colorectal cancer OR colon cancer OR colorectal polyp OR colon polyp OR colorectal neoplasms OR colon neoplasms OR colorectal adenoma OR colon adenoma OR rectal cancer ) AND ( colonoscopy OR sigmoidoscopy OR colonography OR occult blood OR guaiac OR immunochemical OR haemoccult OR hemoccult or fecal OR faecal OR FIT OR iFOBT OR gFOBT OR FOBT )

## A12.3 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

### G-BA-Website und IQWiG-Website

#### G-BA

URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>

Suchbegriffe
Diagnostik

#### IQWiG

URL: <https://www.iqwig.de/projekte/projekte-und-ergebnisse/>

Suchbegriffe
Darmkrebs Früherkennung

## A13 Suchstrategien Modellierung

### A13.1 Bibliografische Datenbanken

#### 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.
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

**Suche nach Daten zur Testgüte des iFOBT und der Koloskopie sowie nach Daten zu Nebenwirkungen der Koloskopie**

### 1. MEDLINE

*Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to November 08, 2024

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [83] – High specificity strategy (adaptiert)
- Diagnosestudien: Haynes [85] – Top three search strategies for optimising sensitivity and specificity.
- Unerwünschte Ereignisse: Golder [86] – Adverse effects of surgical interventions



#	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	exp Colonoscopy/
6	Colonography, Computed Tomographic/
7	Occult Blood/
8	Guaiac/
9	(colonoscop* or colonograph*).ti,ab.
10	(f?ecal* or immunochemical or guaiac* or occult blood or h?emoccult*).ti,ab.
11	or/5-10
12	or/5-6,9
13	Cochrane database of systematic reviews.jn.
14	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
15	(meta analysis or systematic review).pt.
16	or/13-15
17	16 not (exp animals/ not humans.sh.)
18	and/4,11,17
19	and/4,12,17
20	(sensitiv: or diagnostic).mp. or predictive value:.tw.
21	and/18,20
22	complication*.ti,ab.
23	ae.fs.
24	safe*.ti,ab.
25	co.fs.
26	Postoperative Complications/
27	((hospital* adj2 admiss*) or hospitali?ation* or mortality*).mp.
28	or/22-27
29	and/19,28
30	or/21,29
31	30 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
32	limit 31 to yr="2020 -Current"

## 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