

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

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'ABSCHLUSSBERICHT' is centered in white text on a dark blue segment.

**ABSCHLUSSBERICHT**

Projekt: S24-02

Version: 1.0

Stand: 18.03.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2209

DOI: 10.60584/S24-02

# 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

## **DOI-URL**

<https://doi.org/10.60584/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: [info@iqwig.de](mailto:info@iqwig.de)

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

**ISSN: 1864-2500**

**Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Überprüfung der unteren Altersgrenze und Frequenz der Früherkennungskoloskopie im Darmkrebs-Screeningprogramm; Abschlussbericht [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/S24-02>.

**Schlagwörter**

Reihenuntersuchung, Koloskopie, Kolorektale Tumoren, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht, Epidemiologische Modelle

**Keywords**

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

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – 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 allen Sachverständigen ein ausgefülltes „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zur Offenlegung von Beziehungen sind in Kapitel A14 zusammenfassend dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

#### **Externe Sachverständige**

- Robert Hüneburg, Medizinische Klinik und Poliklinik I Universitätsklinikum Bonn, Nationales Zentrum für Erbliche Tumorerkrankungen Universitätsklinikum Bonn
- Beate Jahn, UMIT TIROL – Private Universität für Gesundheitswissenschaften und -technologie, Hall in Tirol
- Gaby Sroczynski, UMIT TIROL – Private Universität für Gesundheitswissenschaften und -technologie, Hall in Tirol

Das IQWiG dankt den externen Beteiligten für ihre Mitarbeit am Projekt.

#### **Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der Berichterstellung wurden Betroffene konsultiert.

An dem Betroffenenengespräch nahm 1 Person teil.

Ziel des Betroffenenengesprächs war es, Informationen zu folgenden Themenbereichen zu erhalten: Erwartungen an die Früherkennungsuntersuchung und Motivation zur Teilnahme, Erfahrungen mit der Untersuchung, Konsequenzen von Ergebnissen und Sorgen in Bezug auf die Screeninguntersuchung.

Das IQWiG dankt der Betroffenen für ihre Beteiligung an dem persönlichen Austausch. Die Betroffene war nicht in die Berichterstellung eingebunden.

**Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Kristina Schaubert
- Marco Knelangen
- Martina Markes
- Tim Mathes
- Markus von Pluto Prondzinski
- Stefan Sauerland
- Sonja Schiller
- Anja Schwalm
- Dorothea Sow
- Sibylle Sturtz
- Yvonne Zens

# Kernaussage

## Fragestellung

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

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

- die Nutzenbewertung eines Darmkrebscreenings mittels

- 3 Koloskopien jeweils im Abstand von 10 Jahren oder
- 3 Koloskopien jeweils im Abstand von mehr als 10 Jahren oder
- 2 Koloskopien im Abstand von mehr als 10 Jahren

im Vergleich zum derzeitigen Darmkrebscreening 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 die Ergebnisse aus der Perspektive der Teilnehmenden mit einer regelmäßigen und vollständigen Teilnahme (100 %) am Screening

sowie einer vollständigen Adhärenz bei Abklärung von positiven Befunden und Surveillance ermittelt wurden.

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 zweier nicht dominierter Screeningstrategien. Strategien, die im Vergleich zu anderen Strategien z. B. zugleich mit weniger Koloskopien und mit mehr vermiedenen Darmkrebsfällen bzw. mehr gewonnenen Lebensjahren einhergehen, liegen auf der sog. Effizienzgrenze. Alle nicht dominierten Strategien liegen auf der Effizienzgrenze und stellen Screeningalternativen dar, aus denen die optimale Strategie abhängig von einem Schwellenwert ausgewählt werden kann. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass eine Empfehlung konkreter Screeningstrategien auf Basis der Modellierungsergebnisse die Festlegung eines Schwellenwerts für ein akzeptables Verhältnis (z. B. gemessen in der Anzahl an zusätzlichen Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr) bedarf. Ein solcher Schwellenwert 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 2-jährlichen Tests ab dem 45., statt bislang dem 50. Lebensjahr potenziell von Vorteil. Dieser Befund konnte jedoch bei Variation der Teilnahmewahrscheinlichkeit bei Männern nur teilweise und bei Frauen nicht bestätigt werden. 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 für den Beginn des Screenings von 50 Jahren erreicht werden. Dieser Befund konnte bei Variation der Reduktion der Teilnahmewahrscheinlichkeit bestätigt 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 gegenüber dem bisherigen Screening überlegen. Allerdings konnte dieses Ergebnis bei Variation der Reduktion der Teilnahmewahrscheinlichkeit nicht bestätigt werden. 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 mit einer Herabsenkung der Altersuntergrenze für den Screeningbeginn eine Verlängerung des Screeningintervalls auf 20 Jahre oder eine Erhöhung der maximal möglichen Anzahl der Koloskopien vorzunehmen, da sonst der Screeningzeitraum zu kurz ausfiele.

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Kernaussage</b> .....	<b>v</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>xii</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>xiv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>xviii</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>11</b>
<b>4.1 Nutzenbewertung</b> .....	<b>11</b>
4.1.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	11
4.1.2 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse .....	11
<b>4.2 Modellierung</b> .....	<b>11</b>
<b>5 Fazit</b> .....	<b>25</b>
<b>Details des Berichts</b> .....	<b>27</b>
<b>A1 Projektverlauf</b> .....	<b>27</b>
<b>A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts</b> .....	<b>27</b>
<b>A2 Methodik gemäß Berichtsplan 1.0</b> .....	<b>28</b>
<b>A2.1 Nutzenbewertung</b> .....	<b>28</b>
A2.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung .....	28
A2.1.1.1 Population .....	28
A2.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention.....	28
A2.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte .....	29
A2.1.1.4 Studientypen .....	29
A2.1.1.5 Studiendauer.....	30
A2.1.1.6 Publikationssprache .....	30
A2.1.1.7 Setting .....	30
A2.1.1.8 Studiengröße.....	30
A2.1.1.9 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	31
A2.1.1.10 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen .....	31

A2.1.2	Informationsbeschaffung .....	32
A2.1.2.1	Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten...	32
A2.1.2.2	Umfassende Informationsbeschaffung von Studien .....	32
A2.1.2.3	Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene.....	33
A2.1.2.4	Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung.....	34
A2.1.3	Informationsbewertung und -synthese.....	34
A2.1.3.1	Darstellung der Einzelstudien .....	34
A2.1.3.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse .....	35
A2.1.3.3	Metaanalysen.....	36
A2.1.3.4	Sensitivitätsanalysen.....	37
A2.1.3.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	37
A2.1.3.6	Aussagen zur Beleglage.....	38
<b>A2.2</b>	<b>Modellierung .....</b>	<b>39</b>
A2.2.1	Anlass und Zielsetzung der Modellierung .....	39
A2.2.2	Informationsbeschaffung .....	39
A2.2.3	Auswahl und Beschreibung des Modells.....	41
<b>A3</b>	<b>Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf .....</b>	<b>44</b>
<b>A3.1</b>	<b>Spezifizierungen im Projektverlauf (Nutzenbewertung) .....</b>	<b>44</b>
<b>A3.2</b>	<b>Spezifizierungen im Projektverlauf (Modellierung) .....</b>	<b>44</b>
<b>A3.3</b>	<b>Änderungen im Projektverlauf (Modellierung) .....</b>	<b>55</b>
<b>A4</b>	<b>Details der Ergebnisse der Nutzenbewertung .....</b>	<b>57</b>
<b>A4.1</b>	<b>Informationsbeschaffung .....</b>	<b>57</b>
A4.1.1	Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten .....	57
A4.1.2	Umfassende Informationsbeschaffung .....	57
A4.1.2.1	Primäre Informationsquellen.....	58
A4.1.2.1.1	Bibliografische Datenbanken .....	58
A4.1.2.1.2	Studienregister .....	60
A4.1.2.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	61
A4.1.2.2.1	G-BA-Website und IQWiG-Website.....	61
A4.1.2.2.2	Anwendung weiterer Suchtechniken .....	61
A4.1.2.2.3	Anhörung.....	61
A4.1.2.2.4	Autorenanfragen .....	61
A4.1.3	Resultierender Studienpool.....	61
A4.1.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse .....	62

<b>A5</b>	<b>Kommentar zur Nutzenbewertung .....</b>	<b>63</b>
<b>A5.1</b>	<b>Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien und anderen systematischen Übersichten.....</b>	<b>63</b>
<b>A6</b>	<b>Details der Ergebnisse der Modellierung .....</b>	<b>66</b>
<b>A6.1</b>	<b>Ergebnisse der Modellerstellung .....</b>	<b>66</b>
A6.1.1	Informationsbeschaffung von Daten zu Inputparametern .....	66
A6.1.1.1	Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten.....	66
A6.1.1.2	Zusätzliche relevante Studien bzw. Dokumente .....	66
A6.1.1.3	Herangezogene Quellen mit Daten zur Testgüte des iFOBT und der Koloskopie sowie Daten zu unerwünschten Ereignissen der Koloskopie...	66
A6.1.2	Inputparameter zu klinischen Daten .....	67
A6.1.2.1	Testgüte des iFOBT .....	68
A6.1.2.2	Testgüte der Koloskopie .....	69
A6.1.2.3	Testgüte für Sensitivitätsanalysen .....	70
A6.1.2.4	Unerwünschte Ereignisse der Koloskopie.....	71
A6.1.3	Informationsbeschaffung zu epidemiologischen Daten .....	73
A6.1.4	Inputparameter zum Krankheitsverlauf .....	73
A6.1.5	Ergebnisse der Kalibrierung und interne Validierung .....	84
A6.1.6	Inputparameter zur Teilnahme .....	86
<b>A6.2</b>	<b>Ergebnisse des Referenzfalls (Regelmäßige und vollständige Teilnahme) .....</b>	<b>90</b>
A6.2.1	Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten.....	91
A6.2.1.1	Restlebenserwartung ab dem 35. Lebensjahr .....	91
A6.2.1.2	Anzahl Darmkrebstodesfälle .....	97
A6.2.1.3	Unerwünschte Ereignisse.....	100
A6.2.1.4	Positive Testergebnisse.....	100
A6.2.2	Abwägungsmaße und Number needed to screen.....	101
<b>A6.3</b>	<b>Ergebnisse des Basisfalls (Derzeitige Teilnahme) .....</b>	<b>122</b>
A6.3.1	Ergebnisse für die Variation der Teilnahmewahrscheinlichkeit (Basisfallanalyse 1).....	122
A6.3.2	Ergebnisse für die Variation der Teilnahmewahrscheinlichkeit und der Verteilung der Inanspruchnahme (Basisfallanalyse 2) .....	125
<b>A6.4</b>	<b>Ergebnisse der Validierung.....</b>	<b>136</b>
A6.4.1	Externe Validierung anhand von RCT .....	136
A6.4.2	Externe Validierung anhand von Krebsregisterdaten .....	137
<b>A6.5</b>	<b>Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen .....</b>	<b>138</b>
A6.5.1	Erhöhte Teilnahme .....	138

A6.5.2	Deterministische Sensitivitätsanalysen zur Testgüte .....	142
<b>A6.6</b>	<b>Zusammenfassende Übersicht zu Teilnahme-Szenarien .....</b>	<b>161</b>
<b>A6.7</b>	<b>Effizienzgrenzen der Sensitivitätsanalysen.....</b>	<b>178</b>
A6.7.1	Effizienzgrenzen zu Erhöhte Teilnahme .....	178
A6.7.2	Effizienzgrenzen der Deterministischen Sensitivitätsanalysen zur Testgüte ....	183
<b>A7</b>	<b>Kommentar zur Modellierung .....</b>	<b>191</b>
A7.1	Bericht im Vergleich zu anderen entscheidungsanalytischen Modellierungen ..	191
A7.2	Kritische Reflexion des Vorgehens.....	192
<b>A8</b>	<b>Würdigung der Anhörung.....</b>	<b>195</b>
A8.1	Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan .....	195
A8.2	Würdigung der Anhörung zum Vorbericht .....	195
<b>A9</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>202</b>
<b>A10</b>	<b>Studienlisten.....</b>	<b>212</b>
A10.1	Liste der gesichteten systematischen Übersichten .....	212
A10.2	Liste der gesichteten systematischen Übersichten mit Daten zur Testgüte des iFOBT und der Koloskopie sowie nach Daten zu Nebenwirkungen der Koloskopie.....	213
A10.3	Liste der ausgeschlossenen Publikationen zum Thema aus der bibliografischen Recherche .....	214
<b>A11</b>	<b>Bewertung der Qualität der Basis-SÜ.....</b>	<b>221</b>
<b>A12</b>	<b>Suchstrategien Nutzenbewertung .....</b>	<b>222</b>
A12.1	Bibliografische Datenbanken.....	222
A12.2	Studienregister .....	231
A12.3	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	231
<b>A13</b>	<b>Suchstrategien Modellierung .....</b>	<b>233</b>
A13.1	Bibliografische Datenbanken.....	233
<b>A14</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen .....</b>	<b>237</b>

# Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Übersicht über die untersuchten Strategien.....	8
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	31
Tabelle 3: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit .....	38
Tabelle 4: Kriterien für die Modellauswahl.....	40
Tabelle 5: Übersicht über die untersuchten Strategien.....	48
Tabelle 6: Berücksichtigte Basis-SÜ in Fragestellung 1 .....	57
Tabelle 7: Übersicht über Autorenanfragen .....	61
Tabelle 8: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse.....	62
Tabelle 9: Herangezogene SÜs mit Daten zur Testgüte des iFOBT und der Koloskopie sowie Daten zu unerwünschten Ereignissen der Koloskopie .....	67
Tabelle 10: Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität) von Koloskopie und iFOBT.....	67
Tabelle 11: Unerwünschte Ereignisse der Koloskopie .....	67
Tabelle 12: Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität) von Koloskopie und iFOBT im Rahmen der deterministischen Sensitivitätsanalyse.....	71
Tabelle 13: Kalibrierte Modellparameter des natürlichen Krankheitsverlaufs.....	75
Tabelle 14: Zielparameter der Kalibrierung .....	76
Tabelle 15: Intervallspezifische relative Überlebenswahrscheinlichkeit für Patientinnen und Patienten mit entdecktem Kolorektalkarzinom mit Stadium UICC I nach Alter, Geschlecht und Jahr der Erstdiagnose .....	77
Tabelle 16: Intervallspezifische relative Überlebenswahrscheinlichkeit für Patientinnen und Patienten mit entdecktem Kolorektalkarzinom mit Stadium UICC II nach Alter, Geschlecht und Jahr der Erstdiagnose .....	79
Tabelle 17: Intervallspezifische relative Überlebenswahrscheinlichkeit für Patientinnen und Patienten mit entdecktem Kolorektalkarzinom mit Stadium UICC III nach Alter, Geschlecht und Jahr der Erstdiagnose .....	81
Tabelle 18: Intervallspezifische relative Überlebenswahrscheinlichkeit für Patientinnen und Patienten mit entdecktem Kolorektalkarzinom mit Stadium UICC IV nach Alter, Geschlecht und Jahr der Erstdiagnose .....	83
Tabelle 19: Teilnahmewahrscheinlichkeiten.....	88
Tabelle 20: Restlebenserwartung pro Person (Männer).....	93
Tabelle 21: Restlebenserwartung pro Person (Frauen) .....	94

Tabelle 22: Ereignishäufigkeiten verschiedener Parameter für Männer.....	98
Tabelle 23: Ereignishäufigkeiten verschiedener Parameter für Frauen .....	99
Tabelle 24: Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für 1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall bzw. 1 gewonnenes Lebensjahr für Männer.....	112
Tabelle 25: Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für 1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall bzw. 1 gewonnenes Lebensjahr für Frauen .....	116
Tabelle 26: NNS für Männer.....	120
Tabelle 27: NNS für Frauen .....	121
Tabelle 28: Externe Validierung anhand von Krebsregisterdaten .....	138
Tabelle 29: Sensitivitätsanalyse: Auswirkung der Variation der Testgüte auf ausgewählte Endpunkte (pro 1000 Männer).....	144
Tabelle 30: Sensitivitätsanalyse: Auswirkung der Variation der Testgüte auf ausgewählte Endpunkte (pro 1000 Frauen) .....	148
Tabelle 31: Deterministische Sensitivitätsanalyse: Auswirkung der Variation der Testgüte für Männer.....	155
Tabelle 32: Deterministische Sensitivitätsanalyse: Auswirkung der Variation der Testgüte für Frauen .....	158
Tabelle 33: Teilnahme-Szenarien Männer .....	161
Tabelle 34: Teilnahme-Szenarien Frauen.....	170
Tabelle 35: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht.....	195
Tabelle 36: Bewertung der Informationsbeschaffung zur systematischen Übersicht Lin 2021 .....	221

# Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Männern.....	14
Abbildung 2: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl an Lebensjahren pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Männern.....	15
Abbildung 3: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Frauen.....	16
Abbildung 4: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl an Lebensjahren pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Frauen .....	17
Abbildung 5: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Männern .....	18
Abbildung 6: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl an Lebensjahren pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Männern .....	19
Abbildung 7: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Frauen.....	20
Abbildung 8: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl an Lebensjahren pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Frauen.....	21
Abbildung 9: Markov-Modell für die natürliche Entwicklung und Progression von Darmkrebs sowie die Evaluation von Auswirkungen der Früherkennungsuntersuchung (Screening) .....	47
Abbildung 10: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion in Fragestellung 1 .....	59
Abbildung 11: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion in Fragestellung 2 .....	60
Abbildung 12: Kalibrierungsergebnis altersspezifische jährliche KRK-Inzidenzrate pro 100 000 Männern .....	84
Abbildung 13: Kalibrierungsergebnis altersspezifische jährliche KRK-Inzidenzrate pro 100 000 Frauen .....	85

Abbildung 14: Kalibrierungsergebnis UICC-Stadienverteilung entdeckter KRK-Fälle bei Männern .....	86
Abbildung 15: Kalibrierungsergebnis UICC-Stadienverteilung entdeckter KRK-Fälle bei Frauen.....	86
Abbildung 16: Gewonnene Lebensjahre pro 1000 Männern verschiedener iFOBT-basierter Strategien im Vergleich zum keinen und aktuellen iFOBT-basierten Screening .....	95
Abbildung 17: Gewonnene Lebensjahre pro 1000 Frauen verschiedener iFOBT-basierter Strategien im Vergleich zum keinen und aktuellen iFOBT-basierten Screening.....	95
Abbildung 18: Gewonnene Lebensjahre pro 1000 Männern verschiedener koloskopiebasierter Strategien im Vergleich zum keinen und aktuellen koloskopiebasierten Screening.....	96
Abbildung 19: Gewonnene Lebensjahre pro 1000 Frauen verschiedener koloskopiebasierter Strategien im Vergleich zum keinen und aktuellen koloskopiebasierten Screening.....	97
Abbildung 20: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Männern.....	102
Abbildung 21: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl an Lebensjahren pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Männern.....	103
Abbildung 22: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Frauen.....	104
Abbildung 23: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl an Lebensjahren pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Frauen .....	105
Abbildung 24: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Männern .....	106
Abbildung 25: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl an Lebensjahren pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Männern .....	107
Abbildung 26: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Frauen.....	109
Abbildung 27: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl an Lebensjahren pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Frauen.....	111

Abbildung 28: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Männern in Szenario „Derzeitige Teilnahme, Basisfallanalyse 2“ .....	126
Abbildung 29: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl an Lebensjahren pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Männern in Szenario „Derzeitige Teilnahme, Basisfallanalyse 2“ .....	127
Abbildung 30: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Frauen in Szenario „Derzeitige Teilnahme, Basisfallanalyse 2“ .....	128
Abbildung 31: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl an Lebensjahren pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Frauen in Szenario „Derzeitige Teilnahme, Basisfallanalyse 2“ .....	129
Abbildung 32: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Männern in Szenario „Derzeitige Teilnahme, Basisfallanalyse 2“ .....	131
Abbildung 33: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl an Lebensjahren pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Männern in Szenario „Derzeitige Teilnahme, Basisfallanalyse 2“ .....	133
Abbildung 34: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Frauen in Szenario „Derzeitige Teilnahme, Basisfallanalyse 2“ .....	134
Abbildung 35: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl an Lebensjahren pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Frauen in Szenario „Derzeitige Teilnahme, Basisfallanalyse 2“ .....	136
Abbildung 36: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Männern (oben) und Frauen (unten) in Szenario „Erhöhte Teilnahme“ .....	179
Abbildung 37: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl an Lebensjahren pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Männern (oben) und Frauen (unten) in Szenario „Erhöhte Teilnahme“ .....	180

Abbildung 38: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Männern (oben) und Frauen (unten) in Szenario „Erhöhte Teilnahme“ .....	181
Abbildung 39: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl an Lebensjahren pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Männern (oben) und Frauen (unten) in Szenario „Erhöhte Teilnahme“ .....	182
Abbildung 40: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Männern als deterministische Sensitivitätsanalyse zur Testgüte, Untergrenze (oben) und Obergrenze (unten) .....	183
Abbildung 41: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Frauen als deterministische Sensitivitätsanalyse zur Testgüte, Untergrenze (oben), Obergrenze (unten).....	184
Abbildung 42: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl an Lebensjahren pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Männern als deterministische Sensitivitätsanalyse zur Testgüte, Untergrenze (oben), Obergrenze (unten) .....	185
Abbildung 43: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl an Lebensjahren pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Frauen als deterministische Sensitivitätsanalyse zur Testgüte, Untergrenze (oben) und Obergrenze (unten) .....	186
Abbildung 44: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Männern als deterministische Sensitivitätsanalyse zur Testgüte, Untergrenze (oben) und Obergrenze (unten) .....	187
Abbildung 45: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Frauen als deterministische Sensitivitätsanalyse zur Testgüte, Untergrenze (oben) und Obergrenze (unten) .....	188
Abbildung 46: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl an Lebensjahren pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Männern als deterministische Sensitivitätsanalyse zur Testgüte, Untergrenze (oben) und Obergrenze (unten) .....	189
Abbildung 47: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl an Lebensjahren pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Frauen als deterministische Sensitivitätsanalyse zur Testgüte, Untergrenze (oben) und Obergrenze (unten) .....	190

# Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACG	American College of Gastroenterology
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AM-RL	Adenoma Miss Rate
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
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
WIDO	Wissenschaftliches Institut der Allgemeinen Ortskrankenkasse
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 Darmkrebscreenings mittels Koloskopie oder immunologischen Tests auf okkultes Blut im Stuhl im Vergleich zu keinem Darmkrebscreening bei Personen unter 50 Jahren (Fragestellung 1: Überprüfung der unteren Altersgrenze),

- die Nutzenbewertung eines Darmkrebscreenings mittels

- 3 Koloskopien jeweils im Abstand von 10 Jahren oder
- 3 Koloskopien jeweils im Abstand von mehr als 10 Jahren oder
- 2 Koloskopien im Abstand von mehr als 10 Jahren

im Vergleich zum derzeitigen Darmkrebscreening 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 Prüfindervention 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 Prüfindervention bildeten jeweils hinsichtlich des Abstands und der 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-Übergangmodell (Markov Modell)***

Für die Beantwortung der Fragestellungen wurde ein Markov-Zustands-Übergangmodell 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. Da nicht alle Übergangswahrscheinlichkeiten im Modell bekannt sind, werden diese Übergangswahrscheinlichkeiten mittels Kalibrierung geschätzt. Für die Kalibrierung der Übergangswahrscheinlichkeiten im Modell werden die altersspezifische Inzidenz in Deutschland sowie die UICC-Stadienverteilung herangezogen. Es 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 untersuchten Strategien

Symbol/ Farbe	Strategie	Status / Einsatzweck 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> 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])	
iFOBT: immunologischer Stuhltest auf okkultes Blut; J: Jahre		

### ***Analysen und Endpunkte***

Es werden deterministische Kohortensimulationen durchgeführt mit folgenden Endpunkten: verbleibende Restlebenserwartung ab dem 35. Lebensjahr, vermiedene Darmkrebsfälle und -todesfälle, 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. Als unerwünschte Ereignisse werden solche Ereignisse angesehen, die eine medizinische Behandlung erforderlich machen (z. B. schwere Blutungen und Perforationen). Die Referenzfallanalyse stellt aus Perspektive der Teilnehmenden dar, welche Auswirkungen für eine Kohorte von Männern bzw. Frauen mit einer regelmäßigen und vollständigen Teilnahme am Screening (100 % Teilnahme) und vollständigen Adhärenz bei Abklärung von positiven Befunden und Surveillance auf die o.g. Endpunkte zu erwarten ist. Zusätzlich erfolgen Basisfall- und Sensitivitätsanalysen sowie externe Validierungen.

### **Schaden-Nutzen-Diagramme**

Im Folgenden (siehe Abschnitt 4.2) 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 unerwünschten („Schaden“) und erwünschten Endpunkten („Nutzen“) und soll nicht als Nutzensaussage interpretiert werden.

Es wurden Durchschnittswerte zu erwünschten und unerwünschten Endpunkten für jede der Screeningstrategien berechnet, wobei der Nachteil über den Endpunkt Anzahl der Koloskopien (bestehend aus Früherkennungs-, Abklärungs-, Surveillance- und Indikationskoloskopien) als Maß u. a. für den Ressourcenaufwand und die Vorteile über die Endpunkte 1) Anzahl an vermiedenen Darmkrebsfällen und 2) Anzahl an gewonnenen Lebensjahren 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<sup>1</sup> Alternative erfolgt.

Für die Bestimmung der Effizienzgrenze werden sowohl die dominierten als auch die Strategien, bei denen eine erweiterte Dominanz vorliegt, ausgeschlossen. Dominante Strategien beschreiben diejenigen Strategien, die ein besseres Verhältnis der zusätzlichen Koloskopien für 1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall bzw. 1 gewonnenes Lebensjahr

---

<sup>1</sup> Nächste weniger effektive Strategie auf der Effizienzgrenze

haben als die nächstbeste Strategie (z. B. höhere Anzahl an Koloskopien und geringere positive Effektivität im Sinne von mehr gewonnenen Lebensjahren oder vermiedenen Darmkrebsfällen). Erweiterte Dominanz liegt vor, wenn die lineare Kombination zweier untersuchter Strategien, die auf der Effizienzgrenze liegen (d. h. ein Teil der Population erhält Strategie A, der Rest Strategie B) eine einzelne andere Strategie, die unterhalb der Effizienzgrenze liegt, übertrifft. Konkret bedeutet dies, dass das Verhältnis der zusätzlichen Koloskopien für 1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall bzw. 1 gewonnenes Lebensjahr der Einzelstrategie höher ist als das Verhältnis der zusätzlichen Koloskopien für 1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall bzw. 1 gewonnenes Lebensjahr der gewichteten Kombination der beiden anderen Strategien (siehe Abschnitt A3.2).

## **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 29.12.2025 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).

#### **Verbleibende Restlebenserwartung ab dem 35. Lebensjahr und vermiedene Ereignisse**

Im Vergleich zu keinem Screening zeigte ein Darmkrebscreening 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) für die iFOBT-basierten Strategien und um 4,44 bis 5,76 Monate (0,37 bis 0,48 Jahre) für die koloskopiebasierten Strategien. Bei Frauen ist die verbleibende Restlebenserwartung ab dem 35. Lebensjahr bei einem Screening mit iFOBT-

basierten Strategien um 1,68 bis 2,64 Monate (0,14 bis 0,21 Jahre) und mit koloskopiebasierten Strategien um 2,88 bis 3,72 Monate (0,24 bis 0,31 Jahre) höher als bei keinem Screening.

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 für die verbleibende Restlebenserwartung ab dem 35. Lebensjahr und für die vermiedenen Darmkrebstodesfälle als ergänzende Prüfstrategie gegenüber keinem Screening.

Bei den koloskopiebasierten Strategien liegen folgende Prüfstrategien in Fragestellung 1 bei Männern dicht beieinander. Die höchsten Werte für den Endpunkt durchschnittliche Restlebenserwartung ab dem 35. Lebensjahr haben:

- 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 und -todesfällen.

Bei Frauen ist bei all diesen Endpunkten die folgende Screeningstrategie

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

allen anderen Screeningstrategien überlegen.

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

Die Modellierungsergebnisse zeigen, dass mit zunehmender Screeningintensität positive Testergebnisse, aber auch unerwünschte Ereignisse, zunehmen. Dies äußert sich, bei einer Durchführung eines iFOBT-basierten Screenings in kürzeren Untersuchungsintervallen oder bei Herabsetzen der Altersuntergrenze für den Beginn des Screenings 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 die höchste Anzahl an interventionspflichtigen

unerwünschten Ereignissen der Koloskopie (schwere Blutungen + Perforationen: 4,67 bzw. 4,61) im Vergleich mit den übrigen Strategien.

Bei folgenden koloskopiebasierten Prüfstrategien in Fragestellung 1 zeigen sich im Vergleich zu 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

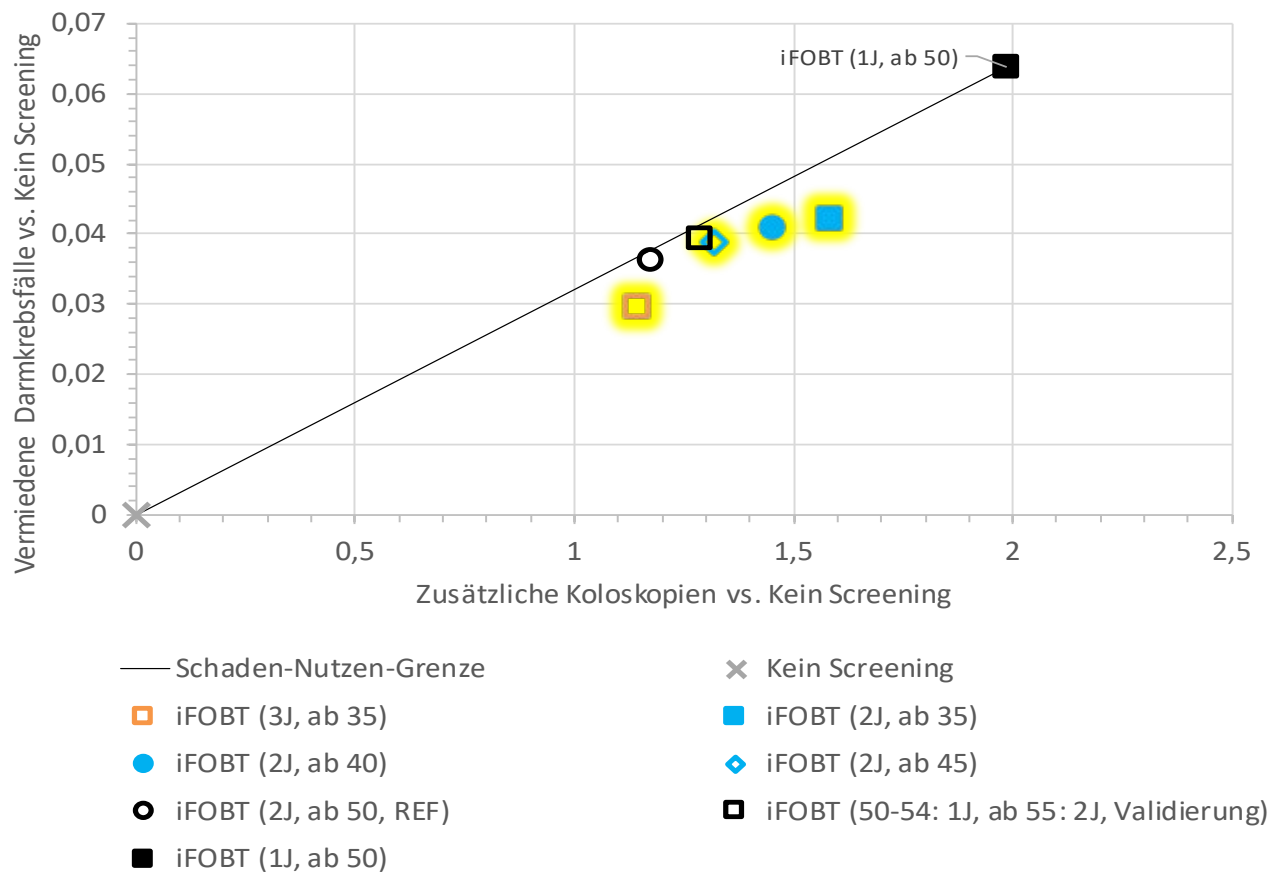
- eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 4 Koloskopien (Koloskopie [10J, 45, 55, 65 und 75]) (Prüfstrategie in Fragestellung 1) mit 689 bzw. 573,
- eine Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [15J, 45, 60 und 75]) (Prüfstrategie in Fragestellung 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-Diagramme**

### ***iFOBT-basierte Strategien***

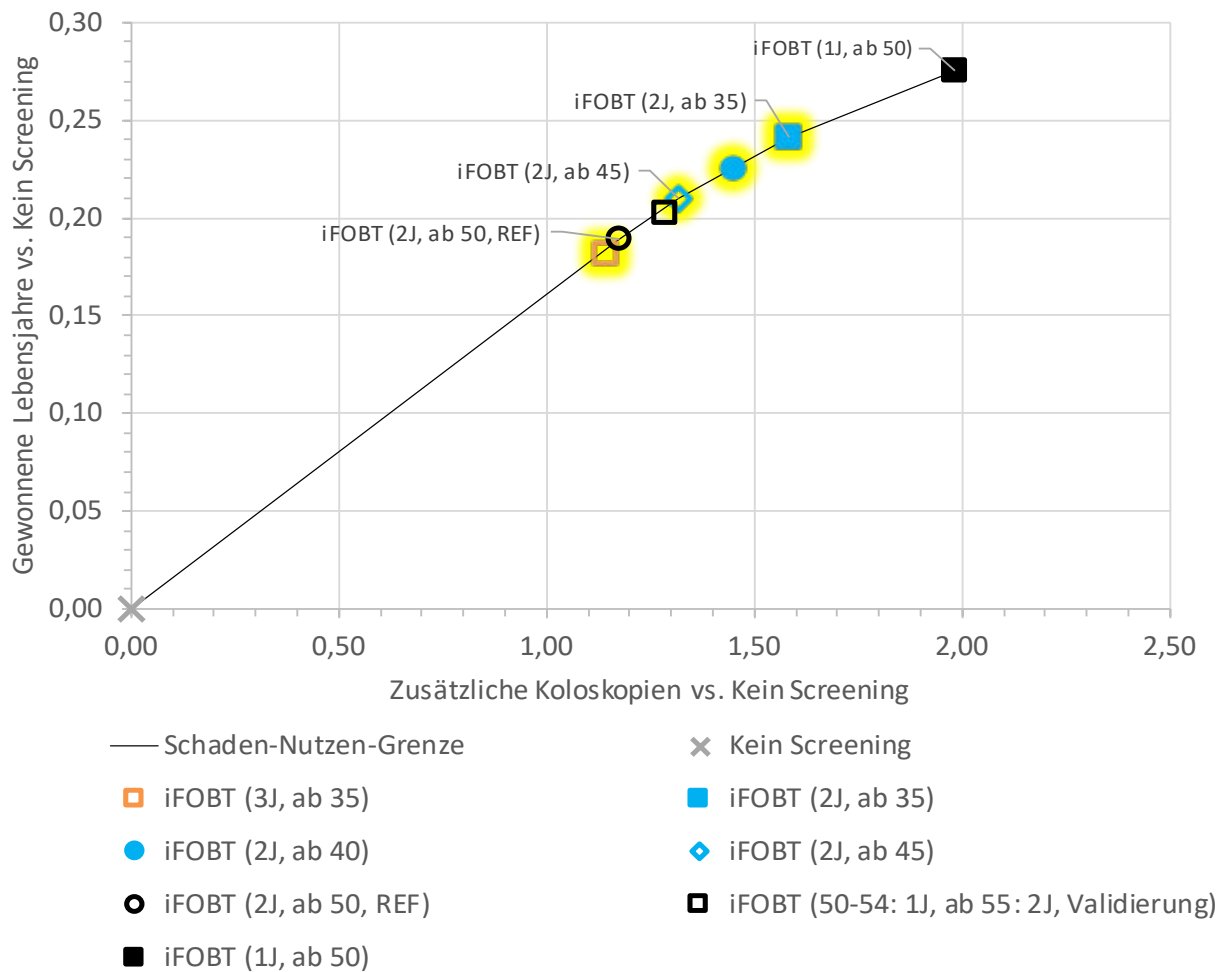
Es folgen die Schaden-Nutzen-Diagramme zu den iFOBT-basierten Strategien.



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

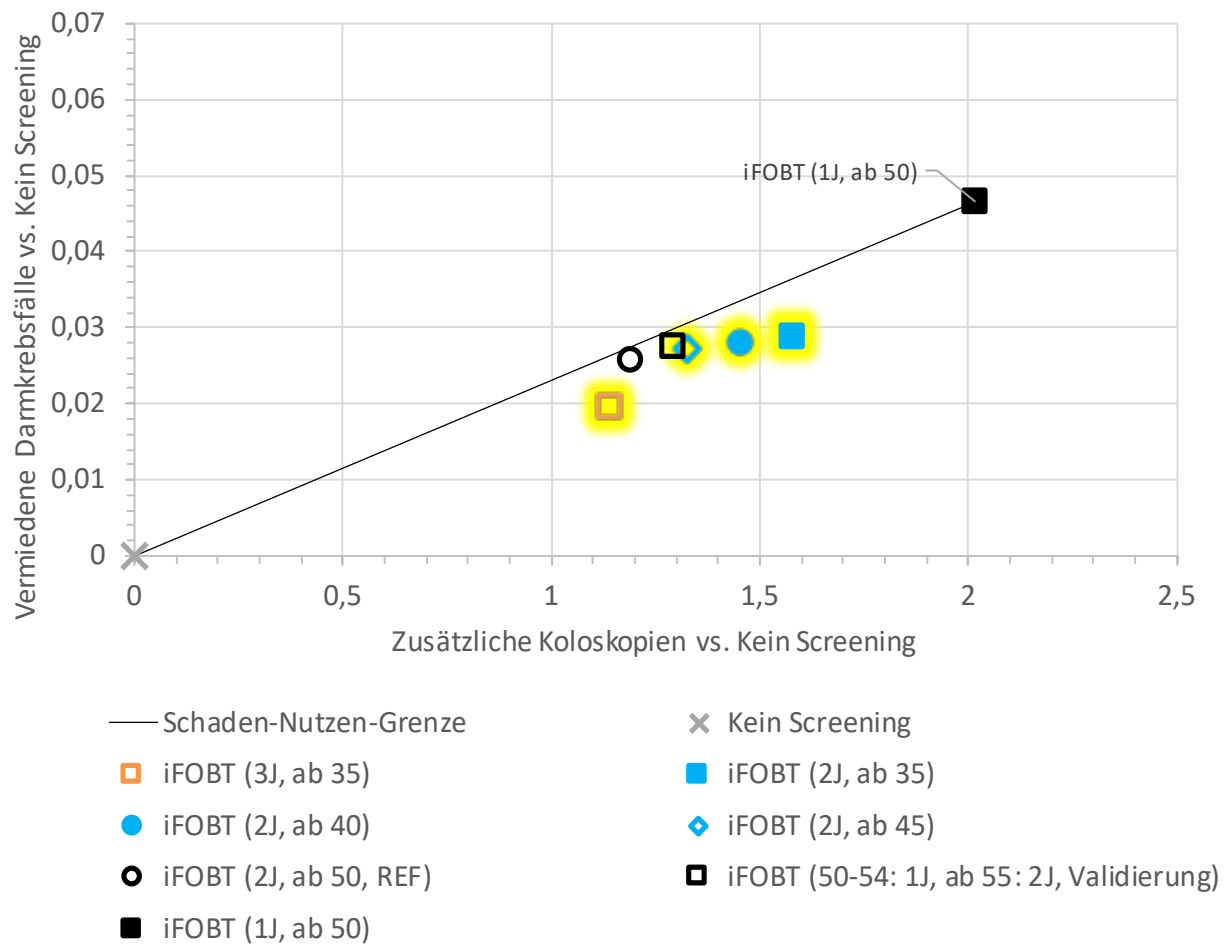
Gelbe Schattierungen kennzeichnen Prüfstrategien der Fragestellung 1.

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



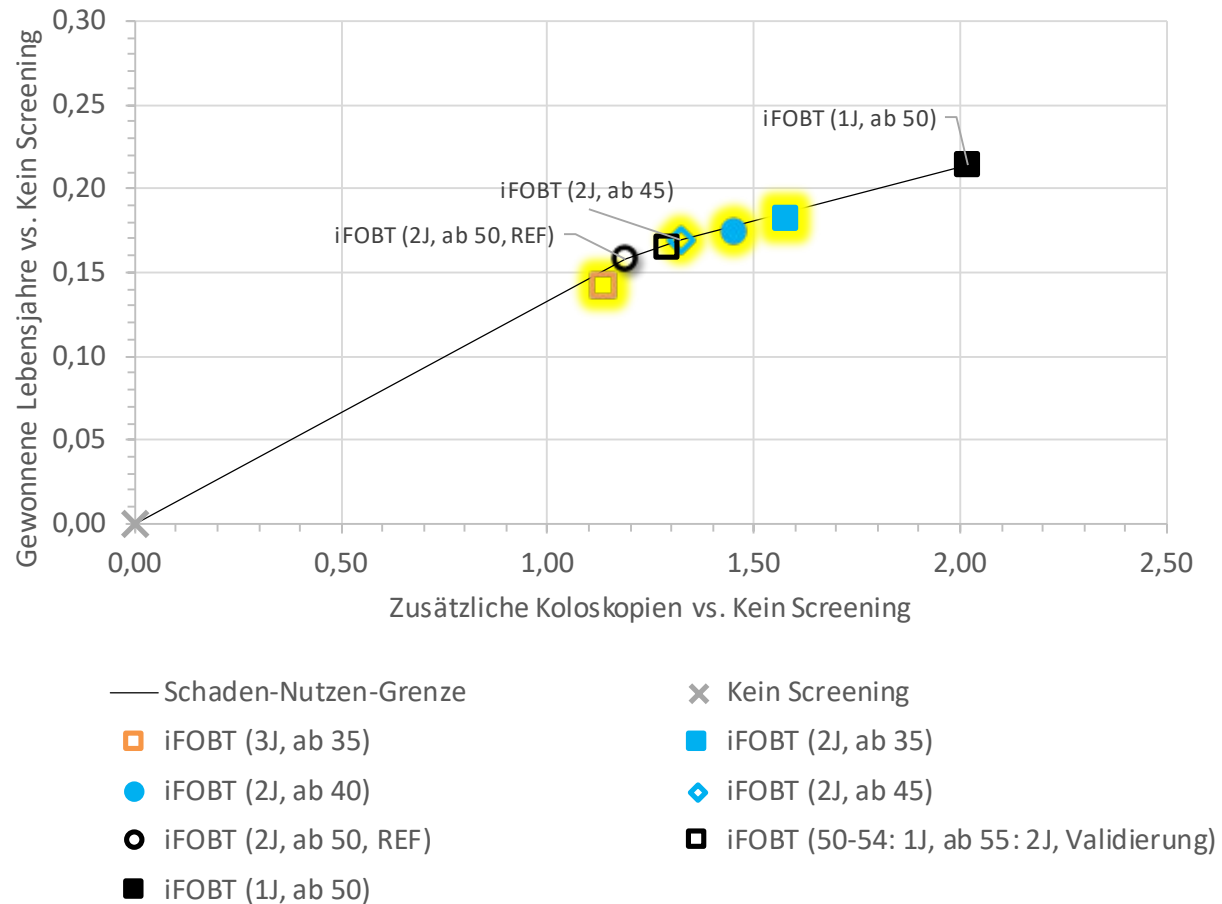
iFOBT: immunologischer Test auf okkultes Blut im Stuhl; J: Jahre; REF: Referenz  
Gelbe Schattierungen kennzeichnen Prüfstrategien der Fragestellung 1.

Abbildung 2: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl an Lebensjahren 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-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Frauen



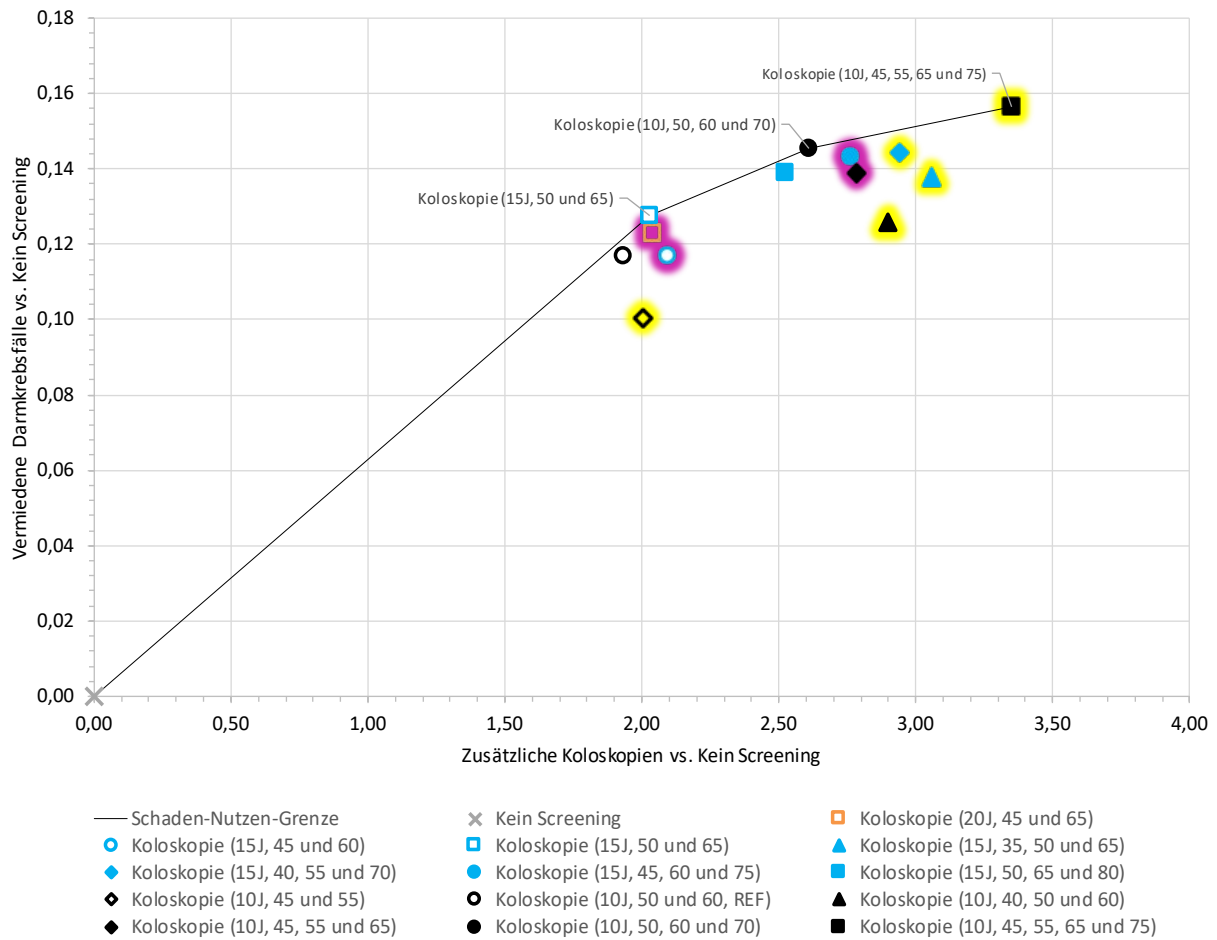
iFOBT: immunologischer Test auf okkultes Blut im Stuhl; J: Jahre; REF: Referenz  
Gelbe Schattierungen kennzeichnen Prüfstrategien der Fragestellung 1.

Abbildung 4: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl an Lebensjahren pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Frauen

Bei den iFOBT-basierten Strategien ist im Hinblick auf die beiden Endpunkte gewonnene Lebensjahre und vermiedene Darmkrebsfälle ein iFOBT jedes Jahr im Alter ab 50 Jahren (iFOBT [1J ab 50]) bei Männern und Frauen im Vergleich zu keinem Screening auf der Effizienzgrenze (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 zusätzliche Koloskopien pro zusätzlich vermiedenem Darmkrebsfall. 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 gewonnenes Lebensjahr bei Männern und 16 zusätzliche Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr 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 nicht dominiert (siehe Abbildung 2 und Abbildung 4). Es ergeben sich bei Männern 6 zusätzliche Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr und 7 bei Frauen.

### Koloskopiebasierte Strategien

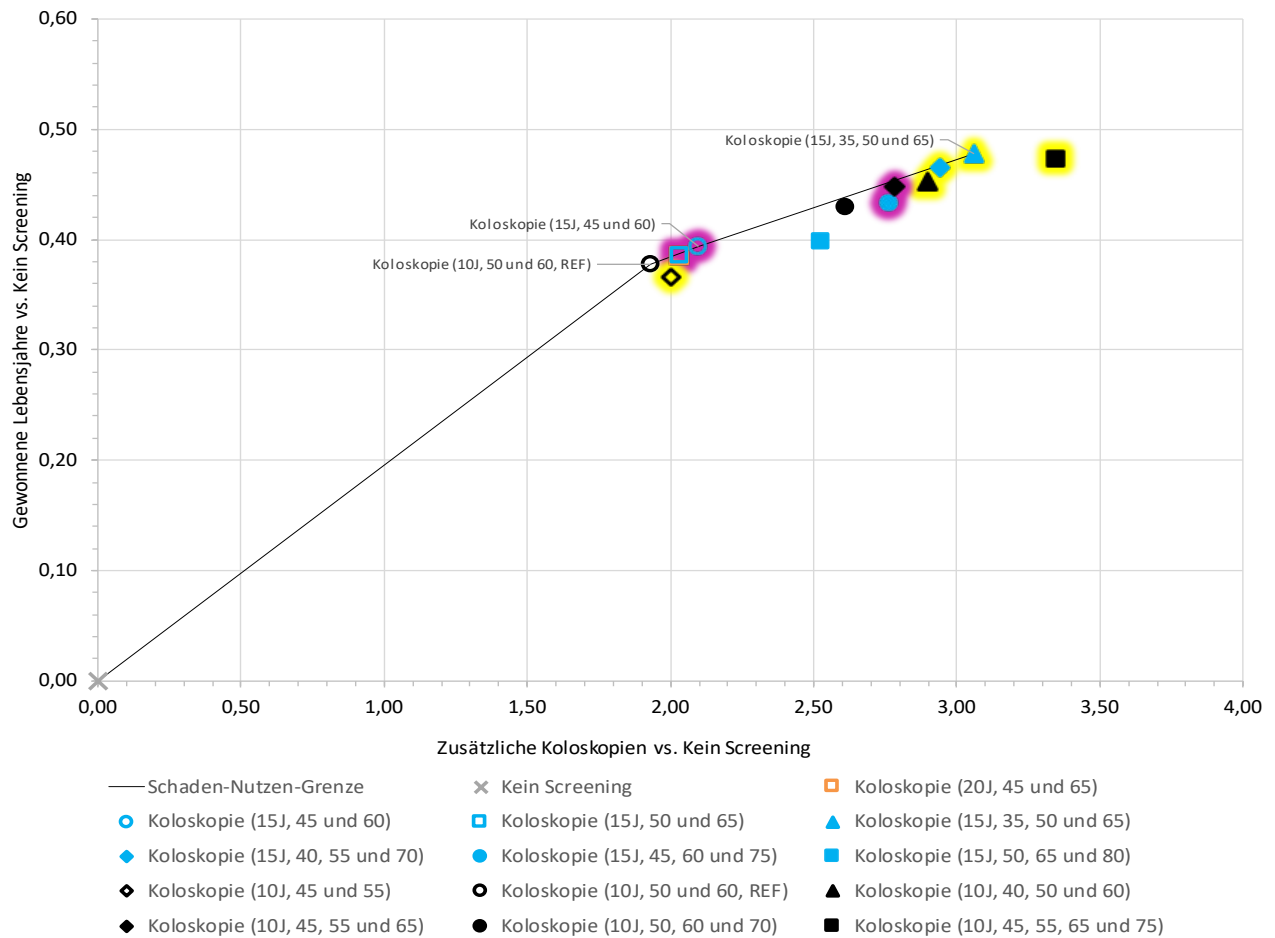
Es folgen die Schaden-Nutzen-Diagramme zu den koloskopiebasierten Strategien.



J: Jahre; REF: Referenz

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

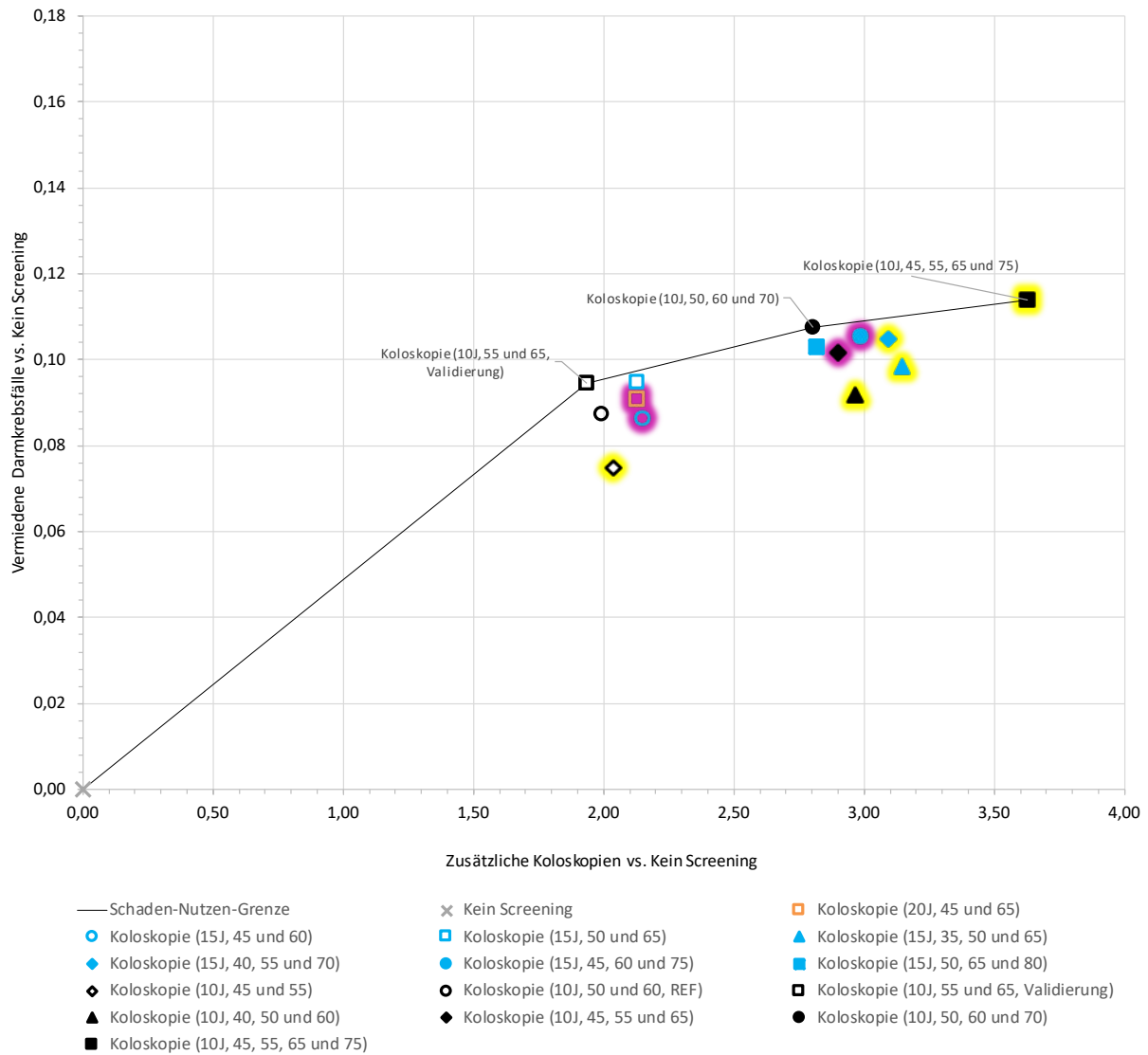
Abbildung 5: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Männern



J: Jahre; REF: Referenz

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

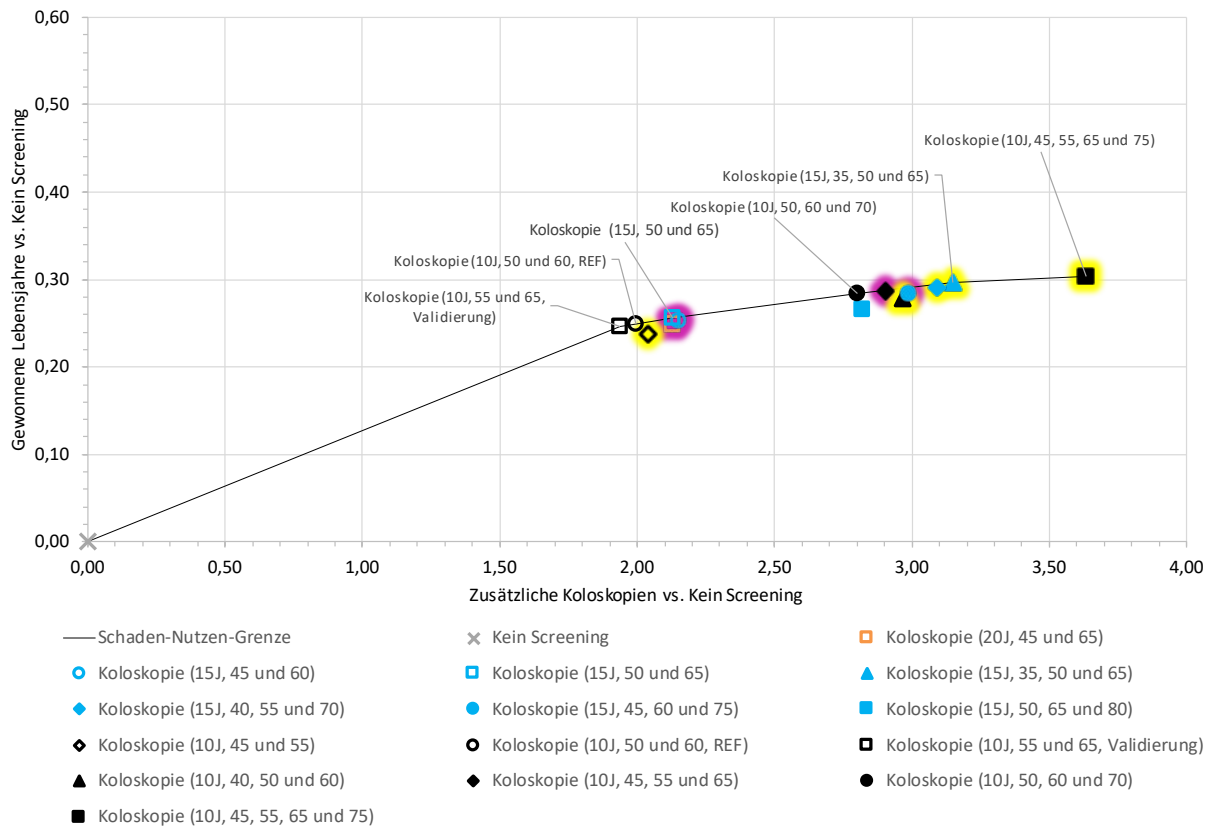
Abbildung 6: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl an Lebensjahren pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Männern



J: Jahre; REF: Referenz

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

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

Bei den koloskopiebasierten Strategien sind bei Betrachtung der vermiedenen Darmkrebsfälle bei Männern die folgenden Screeningstrategien auf der Effizienzgrenze:

- 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])

(siehe Abbildung 5). Es ergeben sich entsprechend im inkrementellen Vergleich beginnend mit keinem Screening für die oben genannten Strategien auf der Effizienzgrenze zur nächstbesten Alternative 16, 32 und 67 zusätzliche Koloskopien pro zusätzlich vermiedenem Darmkrebsfall.

Werden gewonnene Lebensjahre betrachtet, sind bei Männern die folgenden Screeningstrategien auf der Effizienzgrenze:

- 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])

(siehe Abbildung 6).

Es ergeben sich bei Männern im inkrementellen Vergleich beginnend mit keinem Screening für die oben genannten Strategien auf der Effizienzgrenze zur nächstbesten Alternative 5, 10 und 11 zusätzliche Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr.

Bei Frauen sind bei der Betrachtung der vermiedenen Darmkrebsfälle die folgenden Screeningstrategien auf der Effizienzgrenze:

- 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])

(siehe Abbildung 7).

Es ergeben sich bei Frauen entsprechend im inkrementellen Vergleich beginnend mit keinem Screening für die oben genannten Strategien auf der Effizienzgrenze 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 auf der Effizienzgrenze (siehe Abbildung 8). Die entsprechenden inkrementellen Verhältnisse sind hier 8, 23 und 63 zusätzliche Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr. Zusätzlich liegen auf der Effizienzgrenze

- 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]),

mit entsprechenden inkrementellen Verhältnissen von 19 und 29 zusätzlichen Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr gegenüber der nächstbesten Strategie.

### **Auswirkungen der Teilnahmewahrscheinlichkeiten auf die Strategien, die auf der Effizienzgrenze liegen, im Vergleich zum Referenzfall**

#### ***iFOBT-basierte Strategien***

Im Hinblick auf die im Vorbericht getroffene Aussage „Für die Früherkennung mittels immunologischen Tests auf okkultes Blut im Stuhl wäre beispielsweise eine Strategie mit 2-jährlichen Tests ab dem 45., statt bislang dem 50. Lebensjahr potenziell von Vorteil.“ hat sich gezeigt, dass der 2-jährliche Test ab dem 45. Lebensjahr nur teilweise auf der Effizienzgrenze war. Die Verkürzung des Intervalls auf einen jährlich durchgeführten immunologischen Test auf okkultes Blut im Stuhl hat sich als robuste Variante erwiesen.

#### ***Koloskopiebasierte Strategien***

Die im Vorbericht getroffene Aussage „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 durch eine Strategie mit 3 statt bislang 2 Koloskopien unter Beibehaltung der jetzigen Altersuntergrenze von 50 Jahren erreicht werden.“ war sowohl für Männer als auch Frauen im Hinblick auf den Endpunkt vermiedene Darmkrebsfälle robust. Wenn die Altersuntergrenze für den Beginn des Screenings jedoch herabgesetzt werden soll, ergibt sich bei Variation der Reduktion der Teilnahmewahrscheinlichkeit ein uneinheitliches Bild. Bei Männern wäre beispielsweise in diesen Szenarien 3 Koloskopien ab 40 Jahren im Abstand von 10 Jahren im Hinblick auf Lebensjahre eine vorteilhafte Variante. Bei Frauen wären 3 Koloskopien ab 45 Jahren im Abstand von 10 Jahren tendenziell von größerem Vorteil bezüglich Lebensjahre als im Referenzfall.

Bezüglich der im Vorbericht getroffenen Aussage „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.“ hat sich herausgestellt, dass es bei geringerer Teilnahmewahrscheinlichkeit mit Blick auf vermiedene Darmkrebsfälle tendenziell von größerem Vorteil ist bei Männern das aktuelle Screening beizubehalten und bei Frauen zum früheren Screening zurückzukehren.

#### ***Auswirkungen der Testgüte***

Die Variation des unteren und oberen Werts der Testgüte wirkte sich im Vergleich zum Referenzfall nur geringfügig auf ausgewählte Endpunkte aus. Auf die Strategien, die auf der

Effizienzgrenze liegen, hatte die Variation teilweise eine Auswirkung, teilweise blieben diese im Vergleich zum Referenzfall unverändert.

## 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 die Ergebnisse aus der Perspektive der Teilnehmenden mit einer regelmäßigen und vollständigen Teilnahme (100 %) am Screening sowie einer vollständigen Adhärenz bei Abklärung von positiven Befunden und Surveillance ermittelt wurden.

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 zweier nicht dominierter Screeningstrategien. Strategien, die im Vergleich zu anderen Strategien z. B. zugleich mit weniger Koloskopien und mit mehr vermiedenen Darmkrebsfällen bzw. mehr gewonnenen Lebensjahren einhergehen, liegen auf der sog. Effizienzgrenze. Alle nicht dominierten Strategien liegen auf der Effizienzgrenze und stellen Screeningalternativen dar, aus denen die optimale Strategie abhängig von einem Schwellenwert ausgewählt werden kann. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass eine Empfehlung konkreter Screeningstrategien auf Basis der Modellierungsergebnisse die Festlegung eines Schwellenwerts für ein akzeptables Verhältnis (z. B. gemessen in der Anzahl an zusätzlichen Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr) bedarf. Ein solcher Schwellenwert 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 2-jährlichen Tests ab dem 45., statt bislang dem 50. Lebensjahr potenziell von Vorteil. Dieser Befund konnte jedoch bei Variation der Teilnahmewahrscheinlichkeit bei Männern nur teilweise und bei Frauen nicht bestätigt

werden. 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 für den Beginn des Screenings von 50 Jahren erreicht werden. Dieser Befund konnte bei Variation der Reduktion der Teilnahmewahrscheinlichkeit bestätigt 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 gegenüber dem bisherigen Screening überlegen. Allerdings konnte dieses Ergebnis bei Variation der Reduktion der Teilnahmewahrscheinlichkeit nicht bestätigt werden. 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 mit einer Herabsenkung der Altersuntergrenze für den Screeningbeginn eine Verlängerung des Screeningintervalls 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.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 29.12.2025, wurde am 05.01.2026 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 02.02.2026 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die wesentlichen Argumente aus den Stellungnahmen werden in Kapitel A8 „Würdigung der Anhörung“ des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

Der vorliegende Abschlussbericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben, sowie die Änderungen, die sich durch weitere Analysen ergeben haben.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 4 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht auf der Website des IQWiG bereitgestellt.

## **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 (Gesamt mortalität 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 (zu diesem Vorgehen gab es jedoch eine Änderung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A3.3).

### **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: Darmkrebscreening mittels Koloskopie oder iFOBT, ggf. mittels Sigmoidoskopie oder gFOBT (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)	Prüfintervention: Darmkrebscreening 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 Darmkrebscreening bei Personen unter 50 Jahren; Darmkrebsfrüherkennung ab dem Alter von 50 Jahren (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)	Vergleichsintervention: Darmkrebscreening 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>	
<p>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.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; gFOBT: guajakbasierter fäkaler Okkultbluttest; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; iFOBT: immunologischer fäkaler Okkultbluttest; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>		

### 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		
				Metaanalyse statistisch signifikant	konkludente Effekte <sup>a</sup>	
			Deutlich	mäßig	nein	
Qualitative Ergebnis- sicherheit	Hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	Mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	Gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–

a. Unter konkludenten Effekten wird eine Datensituation verstanden, in der es möglich ist, einen Effekt im Sinne der Fragestellung abzuleiten, obwohl eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll möglich ist (siehe Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden [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] (Zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A3.3)
- 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 (Zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A3.3).

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-Übergangsmodell) 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 darmkrebsspezifischen 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, und / oder Adenome mit (tubulo-)villöser Histologie und / 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). (Zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A3.3). 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.

##### **Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht**

Es ergaben sich lediglich redaktionelle Änderungen.

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

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

###### ***Studiendesign***

Die Modellstruktur spiegelt den Krankheitsverlauf sowie die Auswirkungen von Screeningmaßnahmen 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 darmkrebsspezifischen Tod oder Tod aufgrund anderer Ursache als Darmkrebs.
- Der natürliche Verlauf der Entwicklung eines KRK 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, und / oder 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

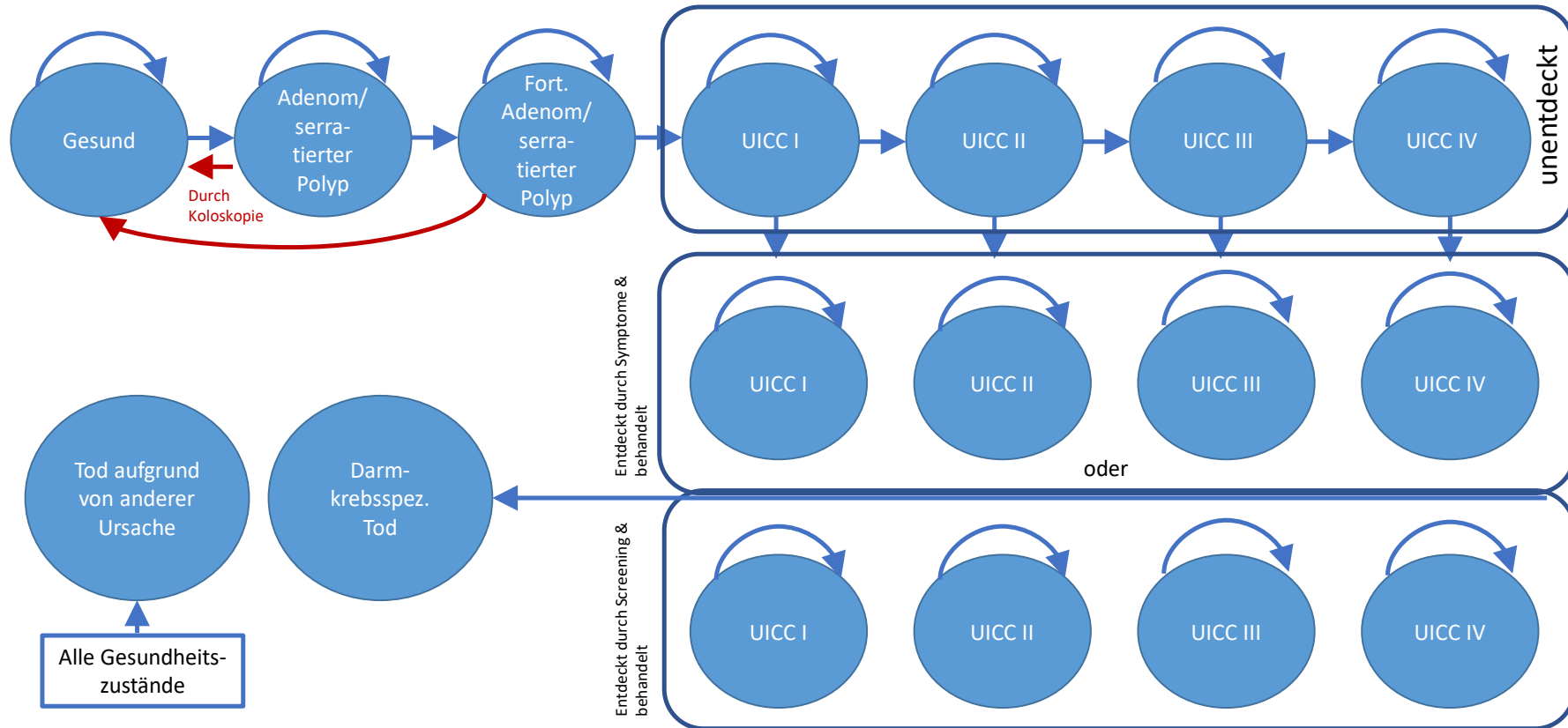
Stadium basierend auf der UICC-Klassifikation unterschieden. Nicht diagnostizierter (d. h. präklinischer) Darmkrebs kann von UICC-Stadium I bis Stadium IV fortschreiten.

- 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, die 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 [37]) und Lokalisation [38]. 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 [39,40].
- 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 intervallspezifischen relativen 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 [41].
- 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 Screeningrhythmus 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)

Rote Übergangspfeile: ausschließlich durch eine Koloskopie gefundene und gleichzeitig abgetragene Adenome

### 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.

### 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 und eine Wahlmöglichkeit zwischen diesen beiden besteht, wurden Koloskopie- und iFOBT-basierte Strategien ausschließlich getrennt betrachtet.

Tabelle 5 gibt einen Überblick über alle im Modell untersuchten Strategien.

Tabelle 5: Übersicht über die untersuchten Strategien (mehrseitige 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 untersuchten Strategien (mehrsseitige 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		

### 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 herabgesetzt 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 in der Modellierung untersucht [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 koloskopiebasierten 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.

### *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])

### *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 untersucht, die aufgrund des Startalters (Altersuntergrenze für den Beginn des Screenings) 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])

### **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-Screening 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 ( $\geq 1$  cm, HGIN oder villöse Anteile) bzw. fortgeschrittenen serratierten Polypen ( $\geq 1$  cm, Dysplasie, traditionell serratiert) werden nach 3 Jahren kontrolliert. Nach einer unauffälligen Kontrollkoloskopie kehren alle Personen in den regulären Screeningrhythmus 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.

### **Perspektive**

In der Referenzfallanalyse wird aus der Perspektive der Teilnehmenden die Evaluation durchgeführt, d. h. was bei einer regelmäßigen und vollständigen Teilnahme (100 %) an der Früherkennungsuntersuchung der jeweils untersuchten Screeningstrategien sowie Abklärungs- und Surveillancekoloskopien zu erwarten ist. Durch diese Analyse lässt sich das Potenzial des Screenings abschätzen, wobei der zu erwartende Effekt unter realen Bedingungen in der Gesamtpopulation tendenziell überschätzt wird. Dies würde einer regelmäßigen und vollständigen Teilnahme in einer RCT entsprechen.

### ***Analytischer Zeithorizont und Zykluslänge***

Für die entscheidungsanalytische Modellierung wurde ein lebenslanger Zeithorizont betrachtet, da viele Endpunkte eines Früherkennungsprogramms lebenslang relevant sind und die jeweiligen gesundheitsbezogenen Ereignisse im zeitlichen Verlauf zu unterschiedlichen Zeitpunkten und wiederholt auftreten können [30,42].

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

### ***Kalibrierung und interne 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 %) (Zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A3.3)
- darmkrebsspezifische Mortalität und Inzidenz sowie die UICC-Stadienverteilung entdeckter Darmkrebsfälle
- mittleres Alter bei Diagnose (Median)
- mittleres Sterbealter bei KRK (Median)

Zudem wird ein Abgleich mit Effekten von RCTs durchgeführt.

### ***Endpunkte (Zielparameter)***

Es werden folgende verschiedene Endpunkte (Zielparameter) berechnet:

- Anzahl Koloskopien, bestehend aus Früherkennungs-, Abklärungs-, Surveillance- und Indikationskoloskopien<sup>2</sup>
- Anzahl an Darmkrebsfällen

---

<sup>2</sup> Die Definition der Koloskopiearten kann Abschnitt A6.1.3.3 entnommen werden.

- Anzahl an Lebensjahren sowie verbleibende Restlebenserwartung ab dem 35. Lebensjahr
- Anzahl an unerwünschten Ereignissen der Koloskopie<sup>3</sup>
- Anzahl positiver (Koloskopien und iFOBTs) und falsch-positiver (nur iFOBTs) Testergebnisse
- Anzahl an Intervallkarzinomen nach der Definition von Sanduleano et al. [43]<sup>4</sup> (im Abschlussbericht) (Zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A3.3)
- Anzahl an Darmkrebstodesfällen

### **Abwägungsmaße**

Es handelt sich um eine deterministische Kohortensimulation. Es werden somit Durchschnittswerte zu erwünschten und unerwünschten Endpunkten für jede der untersuchten Screeningstrategien berechnet, wobei der Nachteil über den Endpunkt Anzahl der zusätzlichen 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. Hierfür wird zunächst der Anteil der Ereignisse (Risiko) in der Kontrollgruppe (hier: aktuelles Screening) und der zu untersuchenden Screeningalternative ermittelt. Dann wird die absolute Risikoreduktion berechnet, indem deren Differenz gebildet wird. Die NNS errechnet sich als Kehrwert der absoluten Risikoreduktion.

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

---

<sup>3</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>4</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.

Von einer „dominierten“ Screeningstrategie spricht man, wenn diese z. B. sowohl mehr Koloskopien als auch weniger Lebensjahre verursacht. Eine „dominante“ Screeningstrategie verursacht weniger Koloskopien und z. B. mehr vermiedene Darmkrebsfälle. 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 [44].

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

### **Externe Validierung und 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 A6.4.2).

Zudem werden deterministische (z. B. Variation der Testgüte des iFOBT oder Teilnahme) und probabilistische Sensitivitätsanalysen für ausgewählte Inputparameter durchgeführt (Zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A3.3).

### **Software**

Für die Programmierung und Analyse des entscheidungsanalytischen Modells wurde die Software TreeAge Pro Healthcare (Version 2025, R1.1) angewandt 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. Die Abbildungen wurden in Excel erstellt.

### **Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht**

Es ergaben sich lediglich redaktionelle Änderungen.

### **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 für den Beginn des Screenings 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).

### **Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht**

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Änderungen im Abschlussbericht:

- Implementierung der Nachlieferung der Überlebenswahrscheinlichkeiten vom ZfKD

#### ***Durchführung der folgenden im Vorbericht angekündigten Analysen:***

- Basisfallanalysen mit realistischen Teilnahmewahrscheinlichkeiten
- Sensitivitätsanalysen mit alternativen Werten zur Testgüte und Teilnahmewahrscheinlichkeiten
  - Für die Variation der Teilnahmewahrscheinlichkeit im Rahmen der Sensitivitätsanalyse mussten Wertebereiche für alternative Teilnahmewahrscheinlichkeiten ermittelt werden. Dazu wurden aus der Beschäftigung mit dem Themenfeld bekannte aktuelle RCTs zum KRK-Screening herangezogen und ihnen Angaben zur Teilnahme am iFOBT- und am koloskopie-basierten KRK-Screening entnommen (siehe Abschnitt A6.1.6).
- externe Validierung mittels Krebsregisterdaten und RCT

#### ***Auf die Durchführung der folgenden im Berichtsplan bzw. im Vorbericht angekündigten Analysen wurde aufgrund des begrenzten Zeitrahmens verzichtet:***

- Analyse zu Überdiagnosen
- probabilistische Sensitivitätsanalyse
- Berechnung des Lebenszeitrisikos für entdeckten Darmkrebs
- Analyse zu Intervallkarzinomen

## 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

Systematische Übersicht	Vollpublikation
Lin et al. 2021	ja [3,45]

##### 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 29.12.2025 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).

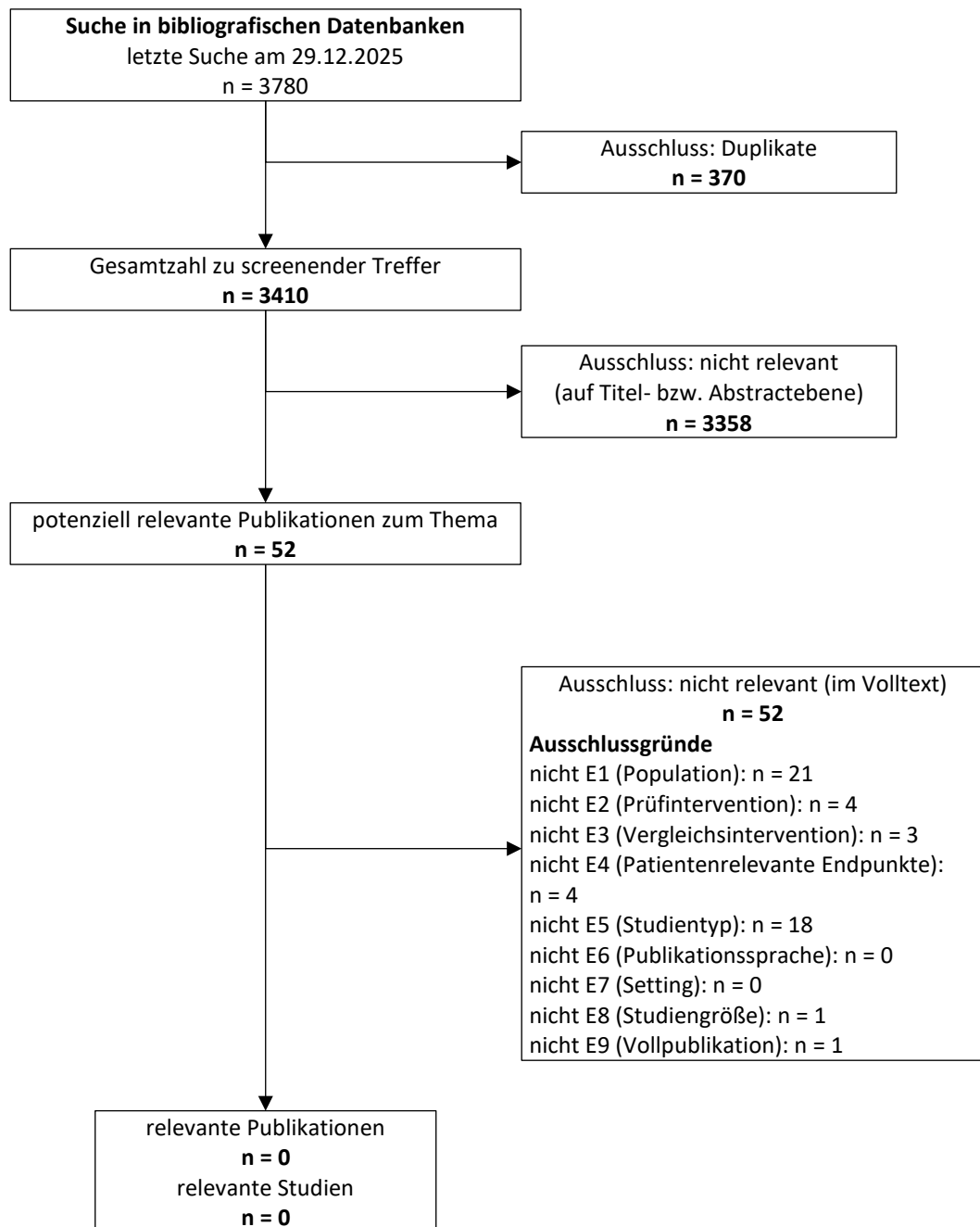


Abbildung 10: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion in Fragestellung 1

## 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 29.12.2025 statt.

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

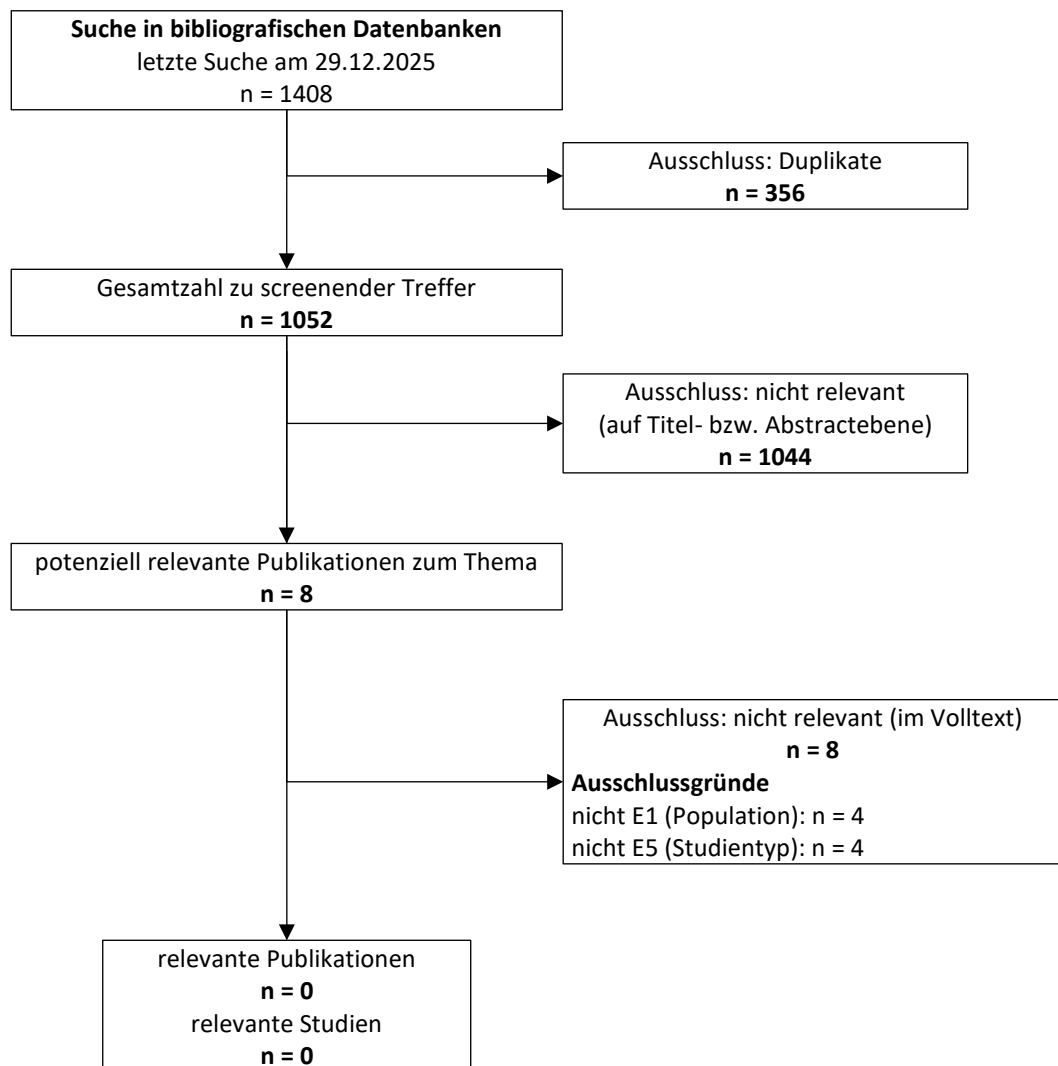


Abbildung 11: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienelektion in Fragestellung 2

#### 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 29.12.2025 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 [46-48]	▪ Daten für die Altersgruppe 45–49 Jahre (Daten zur Gesamtmortalität, KRK-spezifischen Mortalität und KRK-Inzidenz nach Geschlecht und Altersgruppe)	nein	-
Nottingham Trial [49-53]	▪ 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 [54] Zwischenergebnisse: Sarakarn 2017 [55]	RCT	20 000	unklar <sup>a</sup>
<p>a. Status der Studie im Register als „unknown“ bezeichnet. Zudem liegt das geplante Studienende länger als 12 Monate zurück.</p> <p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>				

Bei Sarakarn 2017 [54,55] 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 [54]. 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 [55].

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 [3,45]). 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 USPTF-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 [3,45] 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 [3,45], wurden Daten entnommen (dies für jeden der Teilaspekte Testgüte von iFOBT sowie unerwünschte Ereignisse der Koloskopie). Die übrigen SÜs (Adebisi 2024 [56], Chandan 2022 [57], Ding 2022 [58], Fernandes 2025 [59], Grobbee 2022 [60], Jahn 2025 [61], Kindt 2023 [62], Niedermaier 2020 [63], Shaukat 2021 [13], Yaghoobi 2022 [64] und Yaghoobi 2023 [65]) wurden nicht herangezogen (zur Begründung siehe Abschnitte A6.1.2.1 bis A6.1.2.4).

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 [66] 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 A6.1.2.4). 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	[3,45]	Testgüte des iFOBT und unerwünschte Ereignisse der Koloskopie
Pickhardt 2011	[67]	Testgüte der Koloskopie
Zhao 2019	[68]	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 [68] Tab. 1
Sensitivität fortgeschrittene Adenome	0,91	Zhao 2019 [68] Tab. 1
Sensitivität KRK	0,947	Pickhardt 2011 [67] 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 [69].

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 [70]. 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 [71], 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 eine unvollständige Adenom-Entdeckung nicht in Gänze als falsch-negativer Befund zu werten, da auch durch die Entdeckung und

nachfolgende Entfernung nur eines Teils aller vorhandenen Adenome das Krebsrisiko gesenkt wird. Dies relativiert die mögliche Überschätzung der Sensitivität wieder etwas (d. h. die mögliche Überschätzung der Sensitivität hat nicht zwangsläufig als problematisch zu gelten). 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 Testgüte für Sensitivitätsanalysen**

In deterministischen Sensitivitätsanalysen wurden relevante Inputparameter zur Testgüte variiert, um die Robustheit der Ergebnisse aus der Referenzfallanalyse systematisch zu untersuchen und sensitive Parameter zu identifizieren. Hierzu wurden Parameter der Testgüte (Sensitivität und Spezifität) des iFOBTs und der Koloskopie in multivariaten Sensitivitätsanalysen variiert.

Für die Parameter der Sensitivität der Koloskopie wurden die 95 %-KI-Werte aus den Publikationen wie in der Referenzfallanalyse (Zhao 2019 [68]; Pickhardt 2011 [67]) (siehe Tabelle 12) verwendet. Die Spezifität der Koloskopie blieb unverändert zum Referenzfall. Für den iFOBT wird für die Sensitivität der Adenome ebenfalls das 95 %-KI der Publikation Lin 2021 [3] zugrunde gelegt. Für die restlichen Entitäten (Sensitivität fortgeschrittene Adenome, KRK) wird der minimale und maximale Wert der Punktschätzungen aus Gies 2016 [72] bei einer festgesetzten Spezifität von 0,93 verwendet.

Tabelle 12: Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität) von Koloskopie und iFOBT im Rahmen der deterministischen Sensitivitätsanalyse

Test	Unterer Wert; oberer Wert	Quelle
<b>Koloskopie</b>		
Sensitivität Adenome	0,7; 0,77	Zhao 2019 [68] Tab. 1
Sensitivität fortgeschrittene Adenome	0,84; 0,96	Zhao 2019 [68] Tab. 1
Sensitivität KRK	0,904; 0,972	Pickhardt 2011 [67] Text S. 399
Spezifität	1,0	klinische Expertenaussage
<b>iFOBT</b>		
Sensitivität Adenome	0,04; 0,09	Lin 2021 [3] App. F Fig. 3
Sensitivität fortgeschrittene Adenome	0,265; 0,315	Gies 2016 [72] Table 4
Sensitivität KRK	0,688; 0,813	
Spezifität	0,93	
iFOBT: immunologischer Test auf okkultes Blut im Stuhl; KRK: kolorektales Karzinom		

Aus klinischer Sicht wäre anzunehmen, dass Unterschiede in der diagnostischen Qualität einer Untersuchungsmethode sich typischerweise nicht selektiv auf einzelne Läsionskategorien auswirken, sondern die Sensitivität über verschiedene Entitäten hinweg ähnlich beeinflussen. Daher wurden in der Sensitivitätsanalyse die Testgüteeigenschaften (Sensitivitäten für Adenome, fortgeschrittene Adenome und KRK) simultan variiert.

#### A6.1.2.4 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 gingen, 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 [73]. 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 (BKRGE) umfasst ist. Die konzeptionellen Überlegungen zu den Methoden, die erforderlich sind, um das Lebenszeitrisiko, 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 BKRGE daher nicht vornehmen. Im Übrigen erscheint es zweifelhaft, ob der genannte Indikator als „aggregiertes Datum“ im Sinne des § 8 Abs. 1 S. 2 BKRGE anzusehen ist, denn in die erforderliche Berechnung müssten Daten aus dritten Quellen, d. h. außerhalb des Datensatzes nach dem BKRGE 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 [74]).

### **A6.1.4 Inputparameter zum 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 / serratierter Polyp“,
- „Adenom / serratierter Polyp“ zu „fortgeschrittenes Adenom / serratierter Polyp“,
- „fortgeschrittenes Adenom / serratierter 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 beobachteten Daten der geschlechts- und 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 im Modell berechneten entdeckten Darmkrebsfälle die beobachteten geschlechts- und altersspezifischen Darmkrebsinzidenzen und die Stadienverteilung entdeckter Darmkrebsfälle in Deutschland vor Einführung eines organisierten Screenings [73] gut widerspiegeln, wobei der altersspezifischen Darmkrebsinzidenz eine höhere Priorität eingeräumt wurde als der Stadienverteilung. Tabelle 13 beinhaltet die kalibrierten Übergangswahrscheinlichkeiten des natürlichen Krankheitsverlaufs, während Tabelle 14 die Zielparameter der Kalibrierung zusammenfasst.

Tabelle 13: Kalibrierte Modellparameter des natürlichen Krankheitsverlaufs

Übergang von	Nach	Alter (Jahre)	Jährliche Wahrscheinlichkeiten nach Geschlecht		Quelle
			Weiblich	Männlich	
Gesund	Adenom / serratierter 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 / serratierter Polyp	Fortgeschrittenes Adenom / serratierter Polyp	0–19	0,005–0,011	0,005–0,011	Kalibrierung
		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 / serratierter 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 14: Zielparameter der Kalibrierung

<b>Kalibrierungsparameter</b>	<b>Altersspezifische Inzidenz von Kolorektalkarzinomen in rohen Raten pro 100 000 Personen für das Jahr 2001</b>		
<b>Alter (Jahre)</b>	<b>Werte Männer</b>	<b>Werte Frauen</b>	<b>Quelle</b>
0–14	0	0	Inzidenzdaten des Zentrums für Krebsregisterdaten beim Robert Koch-Institut [73]
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	
<b>Stadienverteilung von entdeckten Kolorektalkarzinomen</b>			
<b>UICC-Stadien</b>	<b>Werte (ohne fehlende Werte)</b>		<b>Quelle</b>
UICC I	18,3 %		Inzidenzdaten des Zentrums für Krebsregisterdaten beim Robert Koch-Institut [73]
UICC II	28,1 %		
UICC III	31,7 %		
UICC IV	21,9 %		
UICC: Union for International Cancer Control Classification			

Die darmkrebspezifische Mortalität wurde auf Basis von geschlechts-, alters-, stadien- und intervallspezifische relative Überlebenswahrscheinlichkeiten für einen Zeitraum von 15 Jahren nach Erstdiagnose vom ZfKD bereitgestellt. Da eine Nachlieferung von Daten des ZfKD für die Altersgruppe 15 bis 44 Jahre der Frauen erfolgte, unterscheiden sich die Angaben vom Vorbericht (Tabelle 15, Tabelle 16, Tabelle 17, Tabelle 18). Daraus resultierte keine Änderung der Ergebnisse. (Zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A3.3)

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

Jahr nach Erstdiagnose	Altersgruppen (Jahre)					
	0–14	15–44	45–54	55–64	65–74	75+
<b>UICC I Frauen</b>						
0. Jahr	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
1. Jahr	100 %	100 %	99,63 %	98,95 %	97,21 %	93,40 %
2. Jahr	100 %	100 %	99,69 %	99,46 %	99,44 %	100 %
3. Jahr	98,58 %	98,58 %	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	97,59 %	97,59 %	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	96,08 %	96,08 %	100 %	99,36 %	100 %	100 %
10. Jahr	100 %	100 %	98,87 %	99,85 %	98,99 %	100 %
11. Jahr	100 %	100 %	97,96 %	99,35 %	99,52 %	100 %
12. Jahr	98,01 %	98,01 %	99,72 %	99,40 %	100 %	98,47 %
13. Jahr	100 %	100 %	97,80 %	99,12 %	100 %	100 %
14. Jahr	98,15 %	98,15 %	99,67 %	100 %	100 %	100 %
15. Jahr	100 %	100 %	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 15: Intervallspezifische relative Überlebenswahrscheinlichkeit für Patientinnen und Patienten mit entdecktem Kolorektalkarzinom mit Stadium UICC I nach Alter, Geschlecht und Jahr der Erstdiagnose (mehrseitige Tabelle)

Jahr nach Erstdiagnose	Altersgruppen (Jahre)					
	0–14	15–44	45–54	55–64	65–74	75+
<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> <p>UICC: Union for International Cancer Control Classification</p>						

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

Jahr nach Erstdiagnose	Altersgruppen (Jahre)					
	0–14	15–44	45–54	55–64	65–74	75+
<b>UICC II Frauen</b>						
0. Jahr	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
1. Jahr	98,96 %	98,96 %	99,66 %	96,97 %	95,02 %	88,35 %
2. Jahr	100 %	100 %	99,69 %	97,17 %	97,24 %	97,19 %
3. Jahr	100 %	100 %	98,10 %	98,48 %	97,32 %	97,58 %
4. Jahr	98,64 %	98,64 %	97,16 %	97,61 %	98,04 %	99,45 %
5. Jahr	98,57 %	98,57 %	98,22 %	97,98 %	97,92 %	98,72 %
6. Jahr	98,52 %	98,52 %	96,46 %	99,18 %	97,35 %	99,69 %
7. Jahr	98,42 %	98,42 %	98,59 %	97,32 %	96,76 %	97,57 %
8. Jahr	100 %	100 %	97,91 %	99,35 %	98,09 %	100 %
9. Jahr	97,97 %	97,97 %	99,82 %	98,35 %	100 %	98,94 %
10. Jahr	97,89 %	97,89 %	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	100 %	100 %	97,61 %	99,56 %	99,13 %	100 %
14. Jahr	98,10 %	98,10 %	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 %

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

**0–14:** 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.

UICC: Union for International Cancer Control Classification

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

Jahr nach Erstdiagnose	Altersgruppen (Jahre)					
	0–14	15–44	45–54	55–64	65–74	75+
<b>UICC III Frauen</b>						
0. Jahr	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
1. Jahr	95,69 %	95,69 %	98,28 %	95,26 %	90,30 %	84,10 %
2. Jahr	99,00 %	99,00 %	96,54 %	95,66 %	92,72 %	91,22 %
3. Jahr	97,75 %	97,75 %	97,15 %	95,79 %	93,75 %	93,25 %
4. Jahr	100 %	100 %	96,22 %	96,21 %	96,25 %	94,29 %
5. Jahr	94,56 %	94,56 %	96,90 %	96,52 %	94,38 %	96,65 %
6. Jahr	96,28 %	96,28 %	97,20 %	98,48 %	97,55 %	96,54 %
7. Jahr	94,48 %	94,48 %	98,36 %	97,98 %	98,75 %	99,17 %
8. Jahr	97,43 %	97,43 %	98,80 %	99,30 %	99,55 %	98,57 %
9. Jahr	100 %	100 %	99,36 %	98,13 %	98,97 %	99,96 %
10. Jahr	100 %	100 %	98,84 %	100 %	98,80 %	100 %
11. Jahr	98,86 %	98,86 %	98,85 %	99,46 %	97,20 %	99,56 %
12. Jahr	100 %	100 %	98,82 %	98,59 %	98,93 %	100 %
13. Jahr	98,73 %	98,73 %	99,45 %	97,79 %	96,58 %	100 %
14. Jahr	98,66 %	98,66 %	100 %	99,82 %	97,27 %	100 %
15. Jahr	100 %	100 %	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 %

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

**0–14:** 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.

UICC: Union for International Cancer Control Classification

Tabelle 18: Intervallspezifische relative Überlebenswahrscheinlichkeit für Patientinnen und Patienten mit entdecktem Kolorektalkarzinom mit Stadium UICC IV nach Alter, Geschlecht und Jahr der Erstdiagnose (mehrseitige Tabelle)

Jahr nach Erstdiagnose	Altersgruppen (Jahre)					
	0–14	15–44	45–54	55–64	65–74	75+
<b>UICC IV Frauen</b>						
0. Jahr	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
1. Jahr	86,77 %	86,77 %	80,25 %	70,59 %	59,88 %	35,58 %
2. Jahr	81,36 %	81,36 %	77,65 %	69,18 %	68,41 %	56,25 %
3. Jahr	70,60 %	70,60 %	75,10 %	66,30 %	74,01 %	70,55 %
4. Jahr	74,57 %	74,57 %	86,38 %	77,79 %	73,94 %	74,61 %
5. Jahr	84,70 %	84,70 %	75,57 %	88,18 %	84,53 %	83,02 %
6. Jahr	80,09 %	80,09 %	87,17 %	86,98 %	83,91 %	87,88 %
7. Jahr	86,47 %	86,47 %	94,12 %	86,16 %	91,59 %	89,48 %
8. Jahr	91,43 %	91,43 %	92,78 %	98,15 %	87,87 %	99,38 %
9. Jahr	96,57 %	96,57 %	98,44 %	94,47 %	99,60 %	100 %
10. Jahr	94,01 %	94,01 %	96,06 %	96,20 %	95,14 %	100 %
11. Jahr	93,51 %	93,51 %	91,06 %	96,09 %	98,79 %	100 %
12. Jahr	100 %	100 %	90,51 %	99,89 %	100 %	100 %
13. Jahr	100 %	100 %	92,80 %	97,93 %	100 %	100 %
14. Jahr	100 %	100 %	98,04 %	91,56 %	99,79 %	100 %
15. Jahr	100 %	100 %	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 %

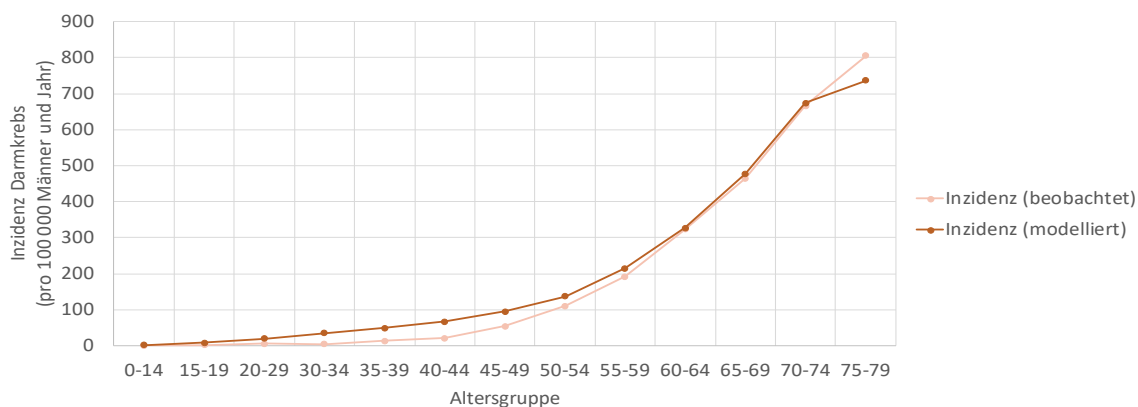
**Tabelle 18: Intervallspezifische relative Überlebenswahrscheinlichkeit für Patientinnen und Patienten mit entdecktem Kolorektalkarzinom mit Stadium UICC IV nach Alter, Geschlecht und Jahr der Erstdiagnose (mehrseitige Tabelle)**

**0–14:** 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.

UICC: Union for International Cancer Control Classification

### A6.1.5 Ergebnisse der Kalibrierung und interne 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>5</sup> im Vergleich zur altersspezifischen Inzidenz vom ZfKD aus 2001 in Deutschland [73], also vor Einführung eines organisierten Screeningprogramms, für Männer bzw. Frauen dargestellt. Zwischen den beobachteten und mittels Modells berechneten (modellierten) Daten ergibt sich eine gute Übereinstimmung.



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

<sup>5</sup> Unter „kein Screening“ wird ein opportunistisches bzw. ein unsystematisches Screening verstanden.

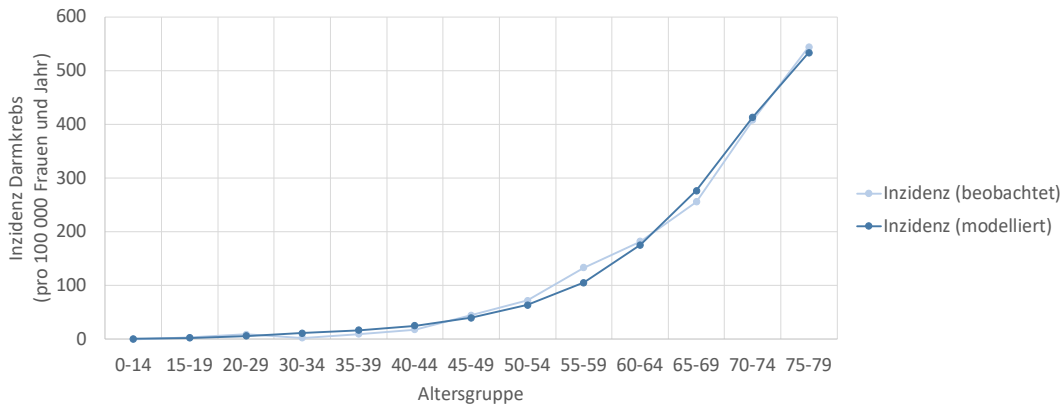


Abbildung 13: Kalibrierungsergebnis altersspezifische jährliche KRK-Inzidenzrate pro 100 000 Frauen

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 Stadienverteilung vom ZfKD (mit fehlenden Werten) aus dem Jahr 2001 in Deutschland [73] veranschaulicht. Es handelt sich in beiden Fällen um die detektierten KRK-Stadien. Es ergibt sich eine Abweichung insbesondere im UICC I-Stadium. Jedoch ist die beobachtete Stadienverteilung durch einen hohen Anteil (29,8 %) fehlender Werte auch unsicher. Daher wird die Abweichung des Modells zu den beobachteten Werten als akzeptabel angenommen.

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.

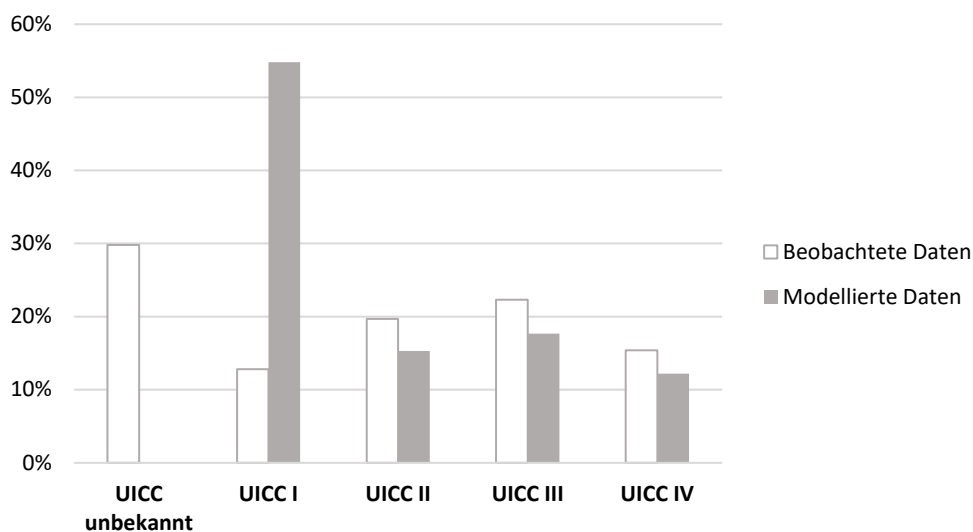


Abbildung 14: Kalibrierungsergebnis UICC-Stadienverteilung entdeckter KKK-Fälle bei Männern

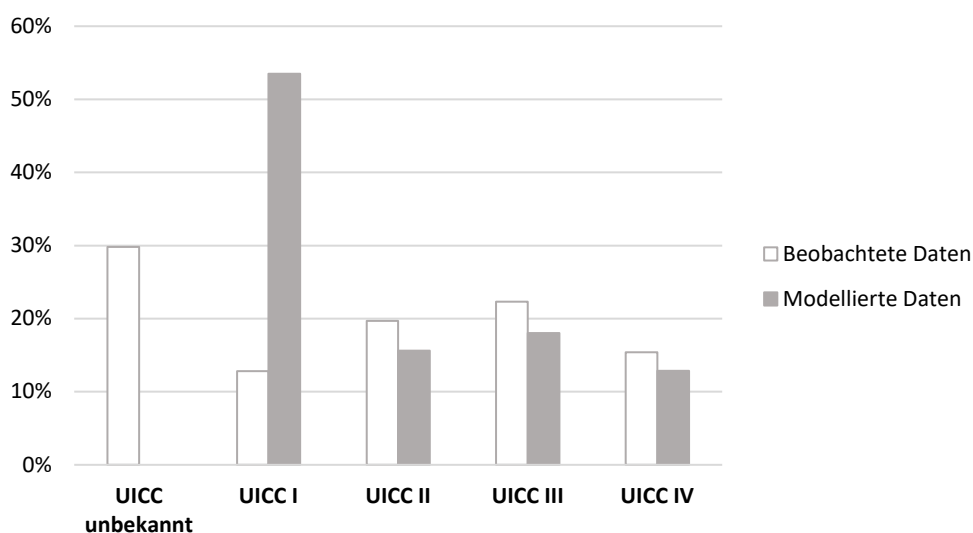


Abbildung 15: Kalibrierungsergebnis UICC-Stadienverteilung entdeckter KKK-Fälle bei Frauen

Zur internen 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.

#### A6.1.6 Inputparameter zur Teilnahme

Es ist bekannt, dass die Teilnahmewahrscheinlichkeit ein wichtiger Einflussparameter für die Gesamt-Effektivität des Screenings ist. Wenngleich in der Realität das maximale Potenzial des

Screenings (Referenzfall mit regelmäßiger und vollständiger Teilnahme, siehe A6.2) aufgrund von geringerer Teilnahme nicht ausgeschöpft wird, kann hierdurch ein Vergleichswert gesetzt werden. Hiermit soll die Frage adressiert werden, wie das Verhältnis an zusätzlichen Koloskopien pro zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall bzw. pro gewonnenes Lebensjahr bei Implementierung einer spezifischen Screeningstrategie (bei Teilnahme an diesem Screening) im Vergleich zur Nichtteilnahme oder Teilnahme an einer anderen Screeningstrategie ist. Zudem liefert ein Szenario mit perfekter Teilnahme Informationen, ob und ggf. wie lohnenswert Maßnahmen zur Steigerung der Teilnahmewahrscheinlichkeit sein könnten. In einem Szenario (Teilnahmewahrscheinlichkeit wie im aktuellen Screening ab 50 Jahren) wird versucht, sich der derzeitigen Realität anzunähern, indem Teilnahmewahrscheinlichkeiten von einer Analyse des Wissenschaftlichen Instituts der Allgemeine Ortskrankenkasse (WIDO) zugrunde gelegt werden [75]. Hierbei wird angenommen, dass sich die Teilnahme bei den anderen Screeningstrategien genauso verhält wie beim derzeitigen Screening. Diese stellen aus mehreren Gründen vermutlich eine Unterschätzung bei der Früherkennungskoloskopie dar. Erstens wurde hier eine Geburtskohorte ab 65 Jahren für 10 Jahre (2013 bis 2022) betrachtet, das bedeutet die Inanspruchnahme der 2. Früherkennungskoloskopie. Eine Querschnittsanalyse, ebenfalls vom WIDO, legt jedoch nahe, dass die Teilnahme in jüngeren Alterskohorten größer ist als in älteren [76]. Zweitens handelt es sich um eine Analyse von Versicherten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK). Im Vergleich zur Bundesrepublik Deutschland sind sozialversicherungspflichtige Beschäftigte mit Hochschulabschluss bei der AOK unterrepräsentiert [77]. Aus der GEDA-2014/2015-EHIS Studie (Gesundheit in Deutschland aktuell 2014) ist bekannt, dass die Inanspruchnahme der Koloskopie in der unteren Bildungsgruppe am schlechtesten ausfällt [78]. Drittens ist davon auszugehen, dass eine Früherkennungskoloskopie nicht immer als solche kodiert wird (z. B. im Krankenhaus). Es handelt sich somit eher um eine konservative Schätzung. Daher wird noch ein Szenario mit einer im Vergleich zum derzeitigen Screening erhöhten Teilnahme, wie sie auch in RCTs beobachtet werden kann, simuliert (siehe A6.5.1). Die folgende Tabelle 19 stellt die Teilnahmewahrscheinlichkeiten für diese 3 Szenarien dar.

Tabelle 19: Teilnahmewahrscheinlichkeiten (mehrsseitige Tabelle)

Test	Teilnahmewahrscheinlichkeit		
	1. Perfekte Teilnahme	2. Derzeitige Teilnahme	3. Erhöhte Teilnahme (multivariat)
iFOBT	100%	<p>1. Basisfall (univariat) Brinkmann 2019 [79]: Männer: 7,31 % (<math>\pm 5</math> % als unterer und oberer Wert); Frauen: 17,12 % (<math>\pm 10</math> % als unterer und oberer Wert)</p> <p>2. Basisfall (multivariat) Bei einer angenommenen Gleichverteilung entspricht dies einer jährlichen Inanspruchnahme von durchschnittlich <b>Strategien, jedes Jahr:</b> mittlerer Wert: 7,31 % (unterer Wert: 2,31 %, oberer Wert: 12,31 %) bzw. <b>Strategien, alle 2 Jahre:</b> mittlerer Wert: 3,655 % (unterer Wert: 1,155 %, oberer Wert: 6,155 %) pro Jahr bzw. <b>Strategien, alle 3 Jahre:</b> mittlerer Wert: 2,44 % (unterer Wert: 0,77 %, oberer Wert: 4,1 %) pro Jahr bei Männern (vereinfachend genähert).</p> <p>Bei einer angenommenen Gleichverteilung entspricht dies einer jährlichen Inanspruchnahme von durchschnittlich <b>Strategien, jedes Jahr:</b> mittlerer Wert: 17,12 % (unterer Wert: 7,12 %, oberer Wert: 27,12 %) bzw. <b>Strategien, alle 2 Jahre:</b> mittlerer Wert: 8,56 % (unterer Wert: 3,56 %, oberer Wert: 13,56 %) pro Jahr bzw. <b>Strategien, alle 3 Jahre:</b> mittlerer Wert: 5,71 % (unterer Wert: 2,37 %, oberer Wert: 9,04 %) pro Jahr alle 3 Jahre bei Frauen (vereinfachend genähert).</p>	<p>Forsberg 2022 [80]: 55,5 % (41,4 % in beiden Runden) Castells 2025 [81]: 39,9 % Quintero 2012 [82]: 34,2 % Segnan 2007 [83]: 32,3 % Levi 2011 [84]: 25,9 %</p> <p>Daraus wird ein unterer bzw. oberer Wert in Höhe von 25 % bzw. 60 % (mittlerer Wert: 42,5 %) abgeleitet. Bei einer angenommenen Gleichverteilung entspricht dies einer jährlichen Inanspruchnahme von durchschnittlich <b>Strategien, jedes Jahr:</b> mittlerer Wert: 42,5 % (unterer Wert: 25 %, oberer Wert: 60 %) bzw. <b>Strategien, alle 2 Jahre:</b> mittlerer Wert: 21,25 % (unterer Wert: 12,5 %, oberer Wert: 30 %) pro Jahr bzw. <b>Strategien, alle 3 Jahre:</b> mittlerer Wert: 14,17 % (unterer Wert: 8,3 %, oberer Wert: 20 %) pro Jahr (vereinfachend genähert).</p>
Abklärungskoloskopie nach iFOBT	100 %	100 %	100 %

Tabelle 19: Teilnahmewahrscheinlichkeiten (mehreseitige Tabelle)

Test	Teilnahmewahrscheinlichkeit		
	1. Perfekte Teilnahme	2. Derzeitige Teilnahme	3. Erhöhte Teilnahme (multivariat)
<b>Früherkennungs-koloskopie</b>	100 %	<p>1. Basisfall (univariat) Dräther 2023 [75]: 3,5 % als unterer Wert und 30,7 %<sup>a</sup> als oberer Wert Externe Validierung (u. a.): 19 % (angenommener mittlerer Wert)</p> <p>2. Basisfall (multivariat) Bei einer angenommenen Gleichverteilung entspricht dies einer jährlichen Inanspruchnahme von durchschnittlich <b>Strategien, alle 10 Jahre:</b> mittlerer Wert: 1,9 % (unterer Wert: 0,35 %, oberer Wert: 3,07%) bzw. <b>Strategien, alle 15 Jahre:</b> mittlerer Wert: 1,27 % (unterer Wert: 0,23 %, oberer Wert: 2,05 %) pro Jahr bzw. <b>Strategien, alle 20 Jahre:</b> mittlerer Wert: 0,95% (unterer Wert: 0,175 %, oberer Wert: 1,535%) pro Jahr (vereinfachend genähert).</p>	<p>Bretthauer 2022 [85]: 42,0 % (33,0 %–60,7 %) Forsberg [80]: 35,1 % Castells 2025 [81]: 31,8 % Quintero 2012 [82]: 24,6 % Segnan 2007 [83]: 26,5 %</p> <p>Daraus wird ein unterer bzw. oberer Wert in Höhe von 25 % bzw. 60 % (mittlerer Wert: 42,5%) abgeleitet. Bei einer angenommenen Gleichverteilung entspricht dies einer jährlichen Inanspruchnahme von durchschnittlich <b>Strategien, alle 10 Jahre:</b> mittlerer Wert: 4,25 % (unterer Wert: 2,5 %, oberer Wert: 6 %), bzw. <b>Strategien, alle 15 Jahre:</b> mittlerer Wert: 2,83 % (unterer Wert: 1,67 %, oberer Wert: 4,00 %) pro Jahr bzw. <b>Strategien, alle 20 Jahre:</b> mittlerer Wert: 2,125 % (unterer Wert: 1,25 %, oberer Wert: 3,00 %) pro Jahr über 20 Jahre (vereinfachend genähert).</p>
<b>Surveillance-koloskopie</b>	100 %	100 %	100 %
<p>a. minimaler und maximaler Wert der 10-Jahres-Inanspruchnahmeraten (2013–2022) für präventive Koloskopien für AOK-Versicherte im Alter zwischen 65 und 75 Jahren in den Kreisen Deutschlands iFOBT: immunologischer Test auf okkultes Blut im Stuhl</p>			

Angaben zur Teilnahme am iFOBT- und am koloskopiebasierten KRK-Screening wurden 5 RCTs entnommen [80,81,83-85]. Im Folgenden werden die für die Bestimmung des unteren und oberen Werts für die Sensitivitätsanalyse der erhöhten Teilnahme verwendeten RCTs kurz beschrieben.

In einer randomisierten kontrollierten schwedischen SCREESCO-Studie (SCREEning of Swedish COLons) [80] wurden Teilnahmeraten von 2014 bis 2020 in 2 Interventionsarmen, einmalige Koloskopie und 2-jährliche immunochemischen Stuhltests (iFOBTs), mit keiner Vorsorgeuntersuchung untersucht. Einwohner im Alter von 60 Jahren im Jahr der Randomisierung ohne

vorherige Diagnose eines KRK nahmen an der Studie teil. 55,5 % der zum iFOBT und 35,1 % der zur Koloskopie eingeladenen Personen nahmen teil. An beiden iFOBT-Runden haben 41,4 % Personen teilgenommen.

In einer spanischen randomisierten kontrollierten Nichtunterlegenheitsstudie COLONPREV [81] wurden immunochemische Stuhltests und Koloskopien verglichen. In dieser Studie wurden zwischen 2009 und 2021 57 404 Personen im Alter von 50 bis 69 Jahren ohne vorherige Diagnose eines KRK und ohne Vorgeschichte eines erblichen oder familiären Darmkrebses zufällig einer einmaligen Koloskopie oder einem alle 2 Jahre durchgeführten immunochemischen Stuhltest zugewiesen. Die Teilnahmerate war in der iFOBT-Gruppe mit 39,9 % höher als mit 31,8 % in der Koloskopie-Gruppe. In der Publikation der COLONPREV-Studie von Quintero 2012 [82] wurde in der 1. Screeningrunde bereits zwischen 2009 und 2011 mit 34,2 % für den iFOBT eine höhere Teilnahmequote als für die Koloskopie mit 24,6 % berichtet.

In einer randomisierten kontrollierten italienischen Studie [83] wurden Teilnahmeraten von 2002 bis 2004 in 3 Interventionsarmen, einmalige Koloskopie und 2-jährliche immunochemischen Stuhltests (iFOBTs) und einmalige Sigmoidoskopie, untersucht. Personen im Alter von 55 bis 64 Jahren ohne vorherige Diagnose eines KRK oder von Polypen nahmen an der Studie teil. 32,3 % der zum iFOBT und 26,5 % der zur Koloskopie eingeladenen Personen nahmen teil.

In einer prospektiven kontrollierten israelischen Machbarkeitsstudie [84] wurden Personen im Alter von 50 bis 75 Jahren mit durchschnittlichem Risiko eines KRK randomisiert in eine Gruppe mit iFOBT oder gFOBT. 25,9 % der zum iFOBT eingeladenen Personen (n = 4657) nahmen teil.

In einer randomisierten kontrollierten NordICC-Studie [85] wurden 84 585 Menschen im Alter von 55 bis 64 Jahren ohne vorherige Diagnose eines KRK zwischen 2009 und 2014 in den Interventionsarm einer einmaligen Koloskopie bzw. in Nichtscreening randomisiert und über einen medianen Zeitraum von 10 Jahren nachbeobachtet. Berichtet wurden die Ergebnisse aus Polen, Norwegen und Schweden. 42,0 % haben am Screening teilgenommen. Die Screeningteilnahme lag zwischen 33,0 % in Polen und 60,7 % in Norwegen.

## **A6.2 Ergebnisse des Referenzfalls (Regelmäßige und vollständige Teilnahme)**

Die Referenzfallanalysen wurden für eine hypothetische Kohorte von Männern bzw. Frauen mit einer regelmäßigen und vollständigen Teilnahme am Screening (100 % Teilnahme und Einhaltung von Start und Intervalle des Screenings) und vollständigen Adhärenz 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 entsprechenden Lebensalter am Screening teilnehmen, wie sie jeweils Anspruch auf die

Untersuchung haben (z. B. 50, 60, 70 Jahre). Es werden Durchschnittswerte zu den folgenden gesundheitsbezogenen Endpunkten über einen lebenslangen Zeithorizont berechnet:

- 1) erwünschte Endpunkte
  - a) verbleibende Restlebenserwartung ab dem 35. Lebensjahr (in Jahren) pro Person
  - b) vermiedene Darmkrebsfälle im Vergleich zu keinem Screening pro 1000 Personen
- 2) unerwünschte Endpunkte
  - a) absolute Anzahl von Darmkrebstodesfälle pro 1000 Personen
  - b) absolute Anzahl von (falsch)-positiven Testergebnissen pro 1000 Personen
  - c) absolute Anzahl an unerwünschten Ereignissen der Koloskopie pro 1000 Personen
  - d) Anzahl an Koloskopien pro 1000 Personen
- 3) Abwägungsmaße
  - a) zusätzliche Koloskopien pro Person pro zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall pro Person
  - b) zusätzliche Koloskopien pro Person pro gewonnenes 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 20 und Tabelle 21 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 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 Screeningstrategien für Männer und um 0,14 bis 0,21 Jahren (iFOBT-basierte Strategien) und 0,24 bis 0,30 (koloskopiebasierte Strategien) Jahre für Frauen.

Aus Tabelle 20 und Tabelle 21 lässt sich zudem entnehmen, dass mit der Erhöhung der maximal möglichen Anzahl auf 3 und 4 Koloskopien sowohl für Männern als auch für Frauen eine höhere Restlebenserwartung erzielt werden kann als mit 2 Koloskopien, die dem derzeitigen Standard entsprechen. Bei Frauen zeigt sich der höchste Zuwachs an Lebenszeit

mit 4 Koloskopien im Abstand von 10 Jahren [Koloskopie 10J, 45, 55, 65 und 75]). Zudem geht eine Herabsetzung der Altersuntergrenze mit einem höheren durchschnittlichen Gewinn an Lebenszeit einher im Vergleich zur aktuell geltenden Altersuntergrenze von 50 Jahren (auch ohne Erhöhung der Anzahl von Koloskopien 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 eines koloskopiebasierten Screenings erzielt ein längeres Intervall wie z. B. alle 20 Jahre eine geringere Restlebenserwartung als ein kürzeres Intervall (bei Männern und gegenüber der Mehrzahl der 15- und 10-jährigen Intervalle bei den Frauen).

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 20: 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. In kursiv ist das Maximum dargestellt.			
iFOBT: immunologischer Stuhltest auf okkultes Blut; J: Jahre, REF: Referenzstrategie			

Tabelle 21: 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. In kursiv ist das Maximum dargestellt.			
iFOBT: immunologischer Stuhltest auf okkultes Blut; J: Jahre, REF: Referenzstrategie			

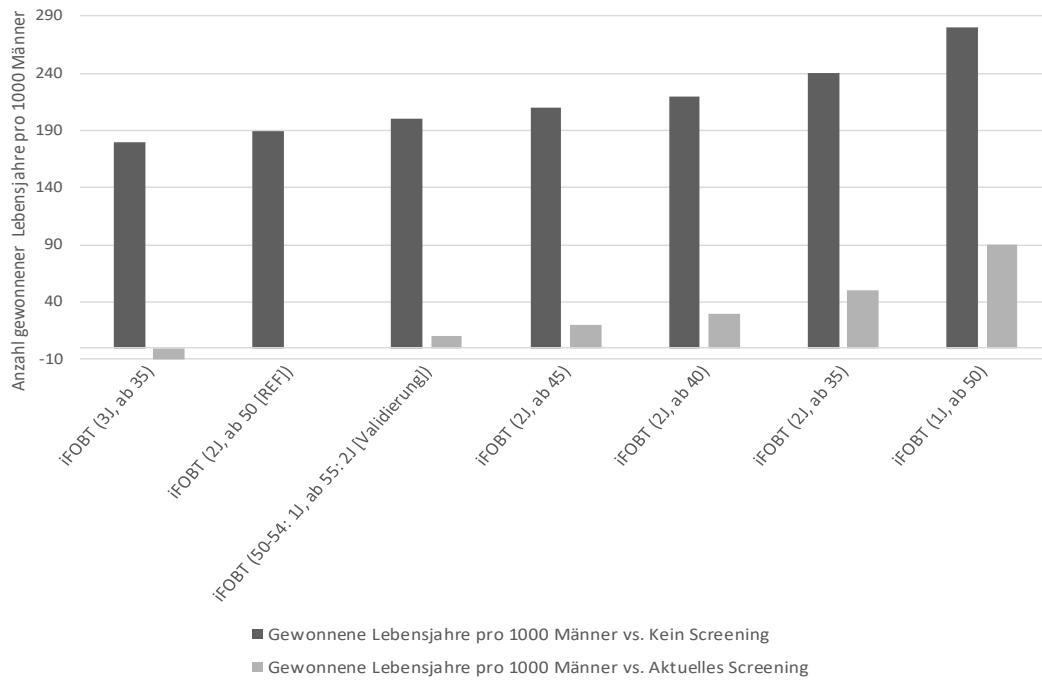


Abbildung 16: Gewonnene Lebensjahre pro 1000 Männern verschiedener iFOBT-basierter Strategien im Vergleich zum keinen und aktuellen iFOBT-basierten Screening

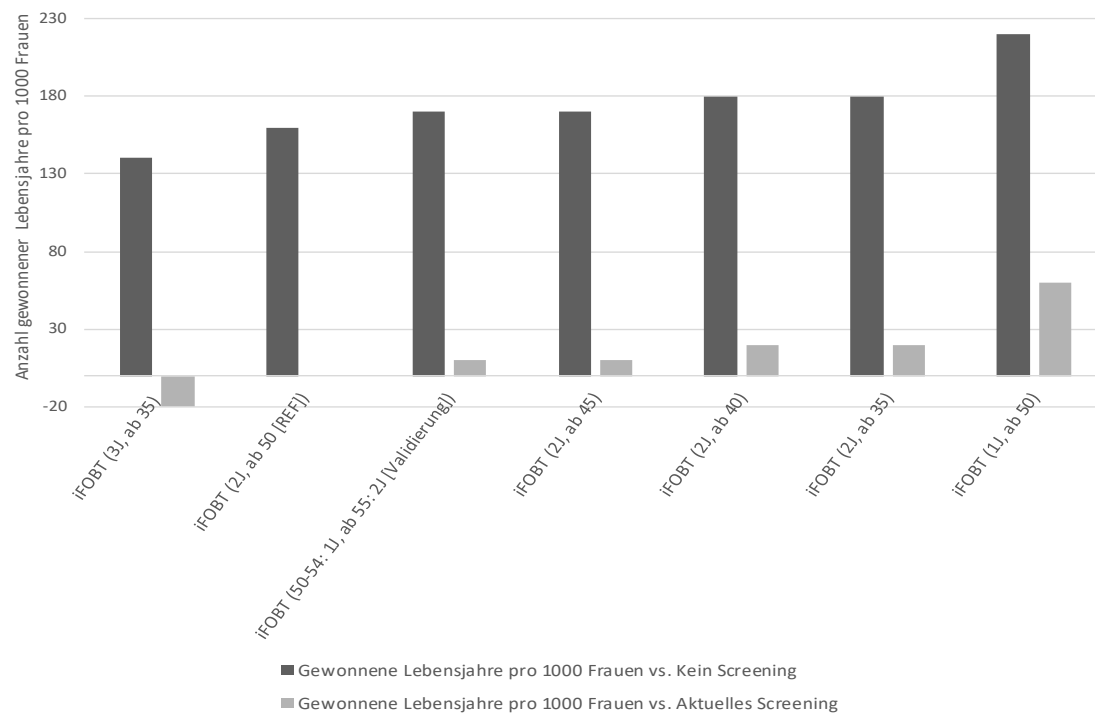


Abbildung 17: Gewonnene Lebensjahre pro 1000 Frauen verschiedener iFOBT-basierter Strategien im Vergleich zum keinen und aktuellen iFOBT-basierten Screening

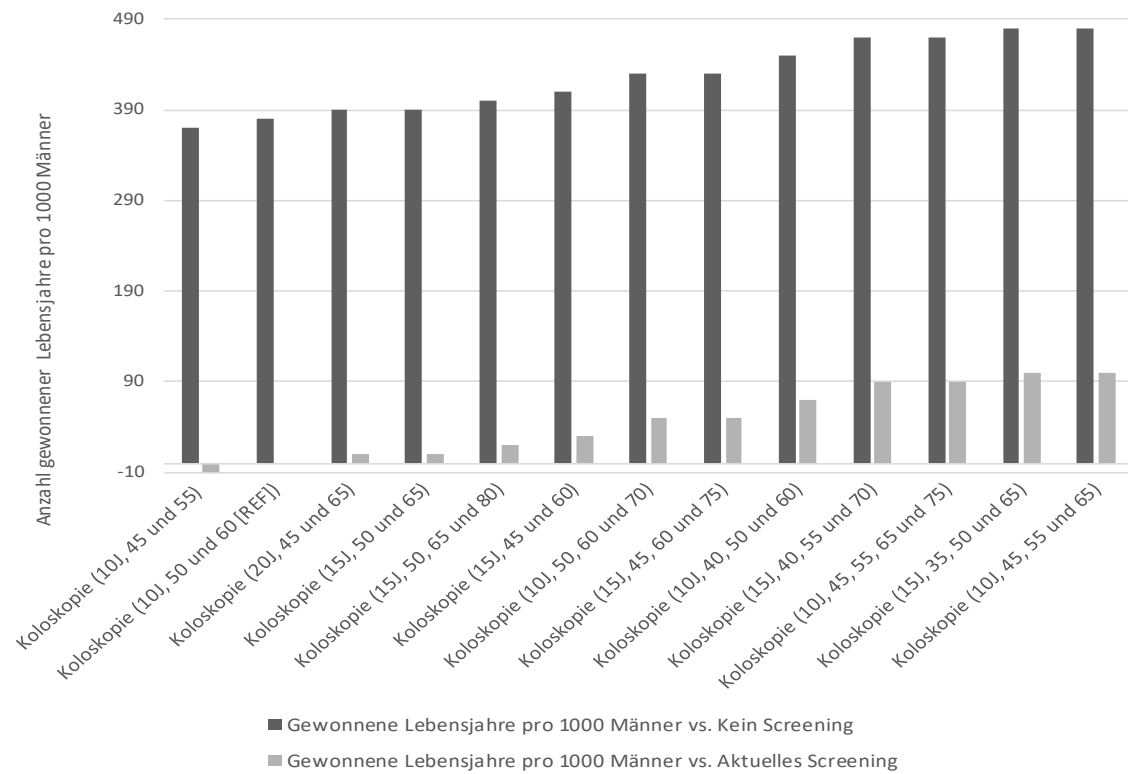


Abbildung 18: Gewonnene Lebensjahre pro 1000 Männern verschiedener koloskopiebasierter Strategien im Vergleich zum keinen und aktuellen koloskopiebasierten Screening

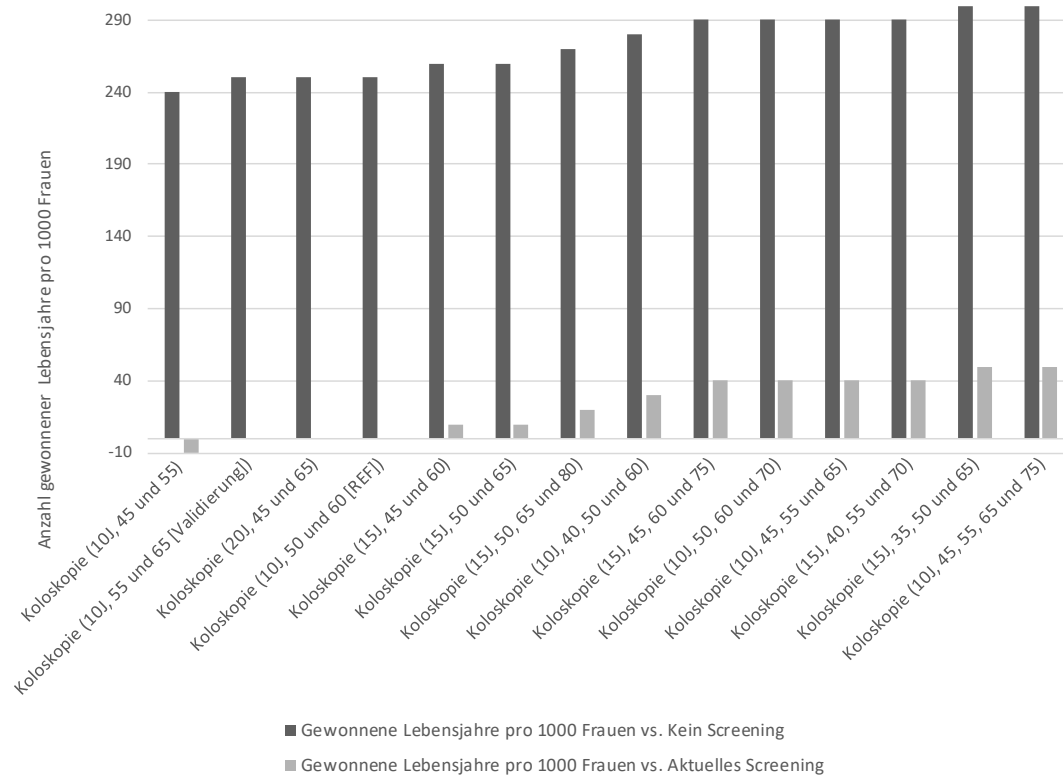


Abbildung 19: Gewonnene Lebensjahre pro 1000 Frauen verschiedener koloskopiebasierter Strategien im Vergleich zum keinen und aktuellen koloskopiebasierten Screening

#### A6.2.1.2 Anzahl Darmkrebstodesfälle

Tabelle 22 bzw. Tabelle 23 zeigen die Ergebnisse der Referenzfallanalyse von durchschnittlichen Ereignishäufigkeiten verschiedener ausgewählter Endpunkte separat für Männer bzw. Frauen, auf die im Folgenden eingegangen wird.

Tabelle 22: Ereignishäufigkeiten verschiedener Parameter für Männer

Strategie	Pro 1000 Personen		
	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	2
<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. In kursiv ist das Minimum dargestellt.			
a. iFOBT falsch-positiv			
iFOBT: immunologischer Stuhltest auf okkultes Blut; J: Jahre, REF: Referenzstrategie; UE: unerwünschte Ereignisse			

Tabelle 23: Ereignishäufigkeiten verschiedener Parameter für Frauen

Strategie	Pro 1000 Personen		
	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	13
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. In kursiv ist das Minimum dargestellt.			
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 22 bzw. Tabelle 23 zeigen u. a. die Ergebnisse der Referenzfallanalyse von durchschnittlichen Ereignishäufigkeiten von unerwünschten Ereignissen der Koloskopie separat für Männer bzw. Frauen.

Werden die 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 unerwünschte Ereignisse in Kauf zu nehmen. Die Anzahl an unerwünschten Ereignissen ist bei der intensivsten koloskopiebasierten Strategie (Koloskopie [10J, 45, 55, 65 und 75]) um 1,67-fach (Männer) gegenüber der Referenzstrategie (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 22 bzw. Tabelle 23 zeigen u. a. die Ergebnisse der Referenzfallanalyse 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.

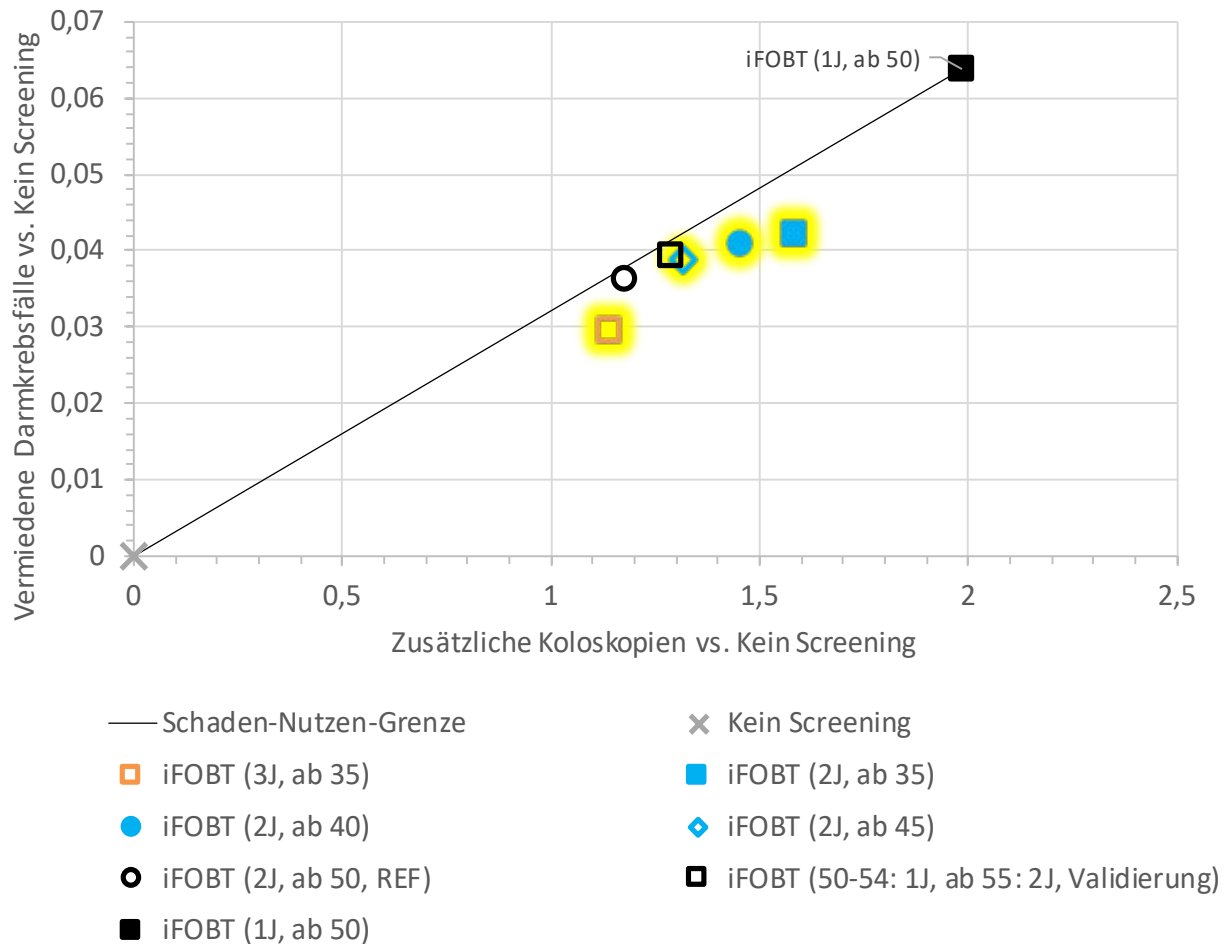
### **A6.2.2 Abwägungsmaße und Number needed to screen**

Um die inkrementellen Verhältnisse in zusätzlicher Anzahl an Koloskopien, bestehend aus Früherkennungs-, Abklärungs-, Surveillance- und Indikationskoloskopien, pro zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall oder pro gewonnenes Lebensjahr der verschiedenen Screeningstrategien (jeweils im Vergleich zu keinem Screening) darzustellen, wurden im Folgenden Schaden-Nutzen-Diagramme<sup>6</sup> verwendet. In den Abbildungen (Abbildung 20 bis Abbildung 27) werden erwünschte und unerwünschte Endpunkte gegenübergestellt. Auf der Effizienzgrenze (in den Diagrammen als „Schaden-Nutzen-Grenze“ bezeichnet) liegen diejenigen Screeningstrategien, die bezüglich der Anzahl an Koloskopien pro z. B. zusätzlich vermiedenem Darmkrebsfall besser sind als die Strategien, die unterhalb der Effizienzgrenze liegen. Die im Folgenden beschriebenen inkrementellen Verhältnisse aus zusätzlichen Koloskopien pro zusätzlich vermiedenem Darmkrebsfall bzw. gewonnenem Lebensjahr für Strategien auf der Effizienzgrenze sind auch Tabelle 24 und Tabelle 25 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 vermiedenem Darmkrebsfall.

---

<sup>6</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.

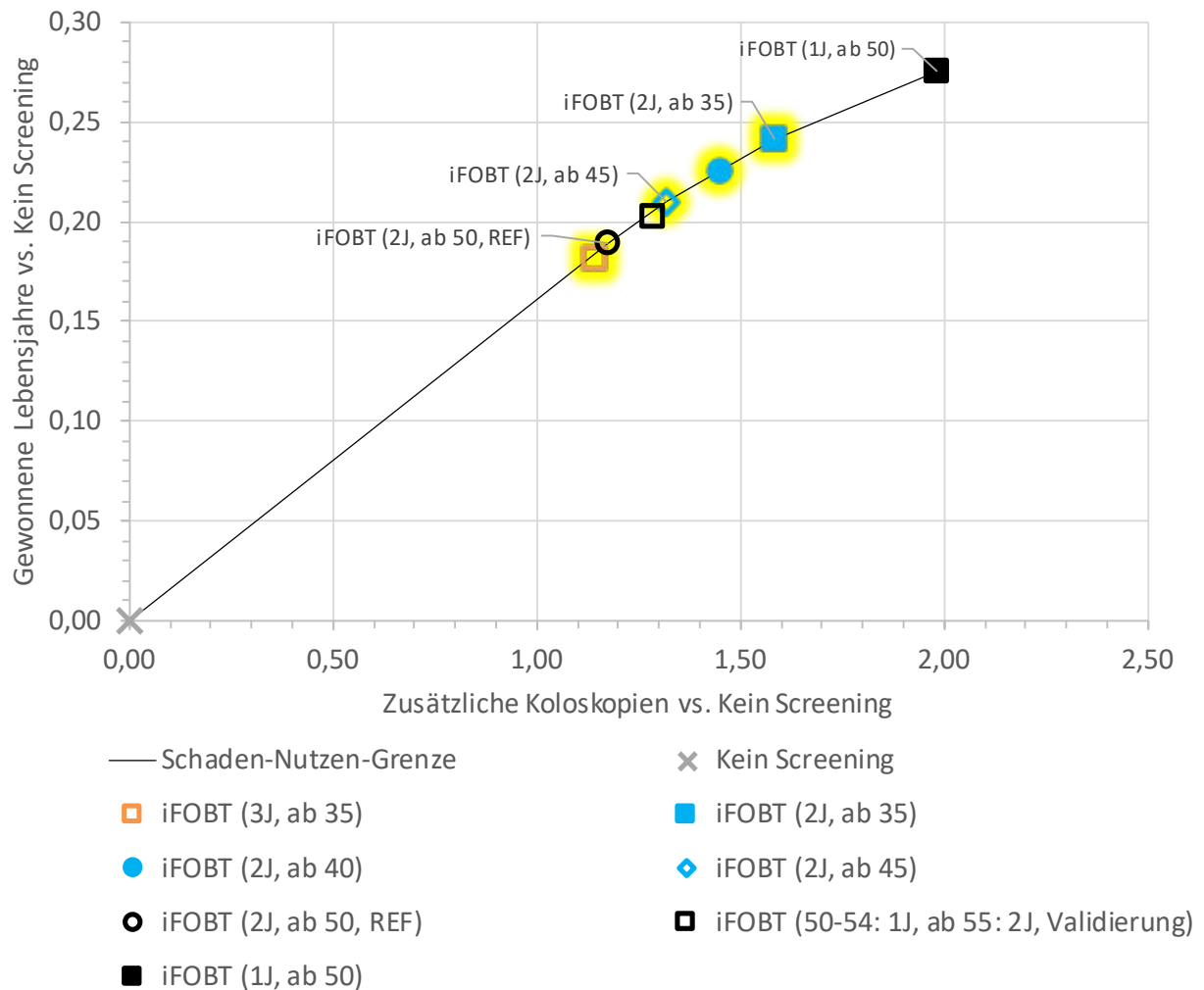


iFOBT: immunologischer Test auf okkultes Blut im Stuhl; J: Jahre; REF: Referenz  
Gelbe Schattierungen kennzeichnen Prüfstrategien der Fragestellung 1.

Abbildung 20: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle 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 alle 2 Jahre ab 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 gewonnenes 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 gewonnenes Lebensjahr. Im Vergleich dazu (iFOBT [2J, ab 45]) müssten beim Herabsetzen der Altersuntergrenze auf 35 Jahre (iFOBT [2J, ab 35]) 8 zusätzliche Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr akzeptiert werden. Bei einem iFOBT jedes Jahr im Alter ab 50 Jahren (iFOBT [1J ab 50]) sind im Vergleich zum iFOBT alle 2

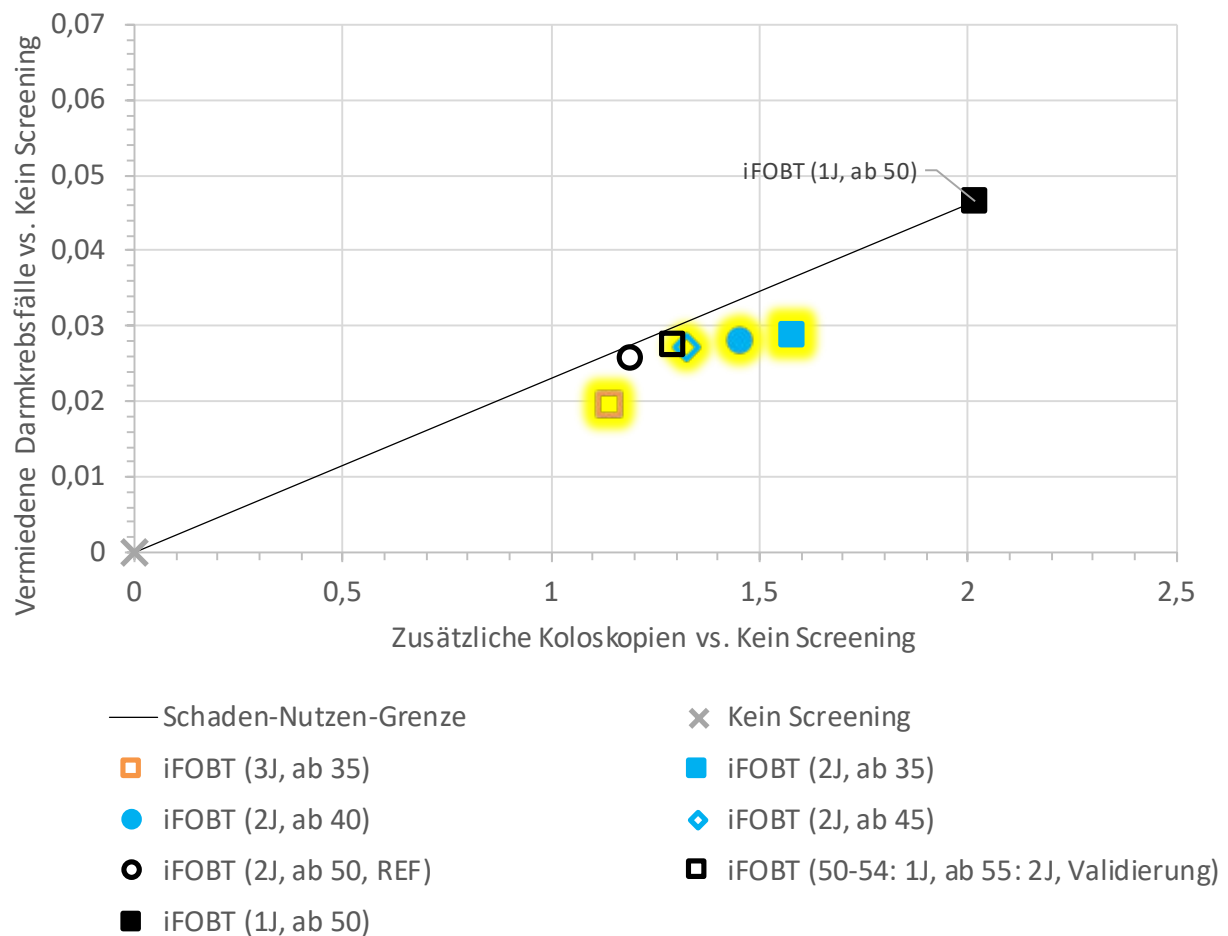
Jahre, ab 35 Jahren (iFOBT [2J, ab 35]) zusätzlich 12 Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr zu erwarten.



iFOBT: immunologischer Test auf okkultes Blut im Stuhl; J: Jahre; REF: Referenz  
Gelbe Schattierungen kennzeichnen Prüfstrategien der Fragestellung 1.

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

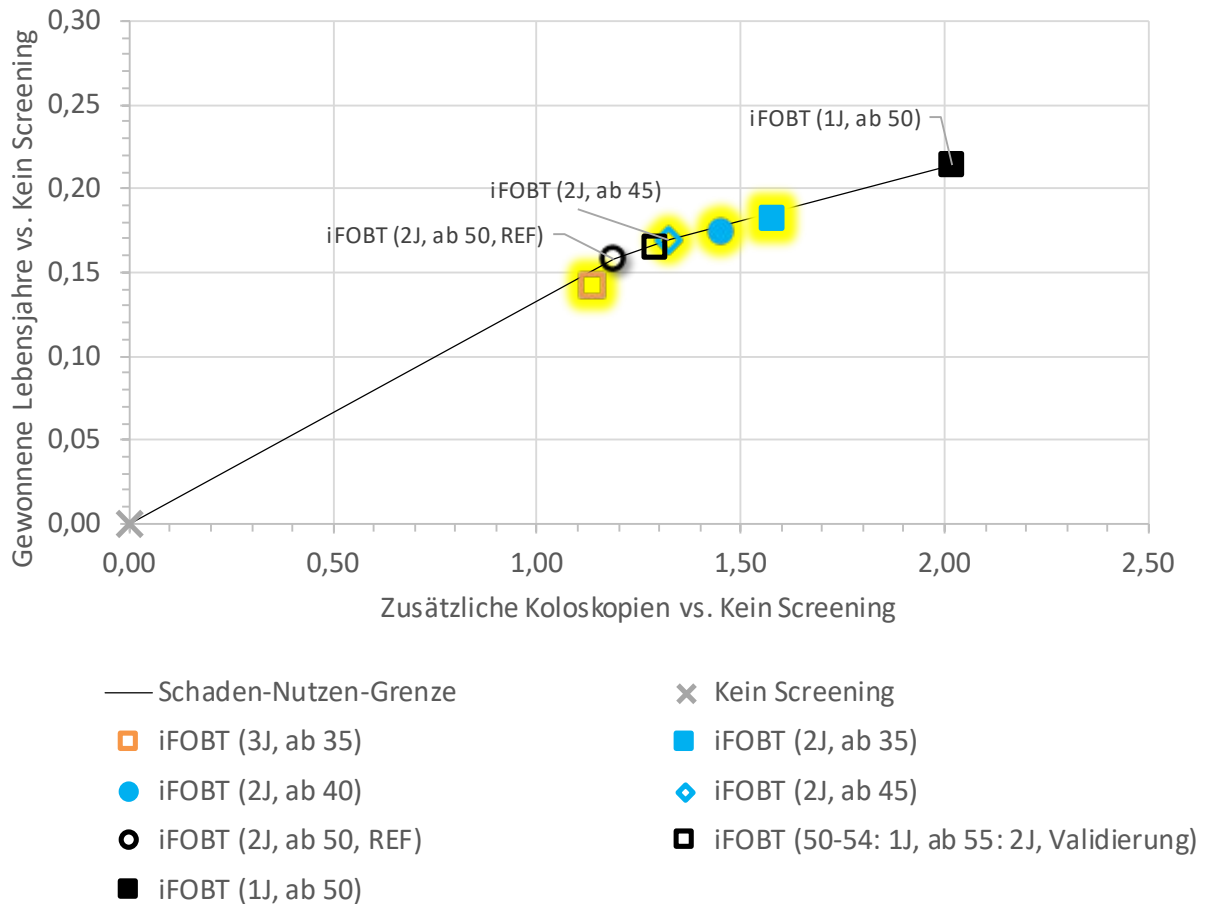
In Abbildung 22 werden für die iFOBT-basierten Screeningstrategien für Frauen die Anzahl zusätzlicher Koloskopien pro Person der zusätzlichen Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person gegenübergestellt. Es liegen dieselben Strategien wie bei den Männern auf der Effizienzgrenze (Kein Screening sowie 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-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle 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: kein Screening, 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 gewonnenes Lebensjahr. Im Vergleich dazu (iFOBT [2J, ab 50, REF]) müssten bei einem früheren Beginn ab 45 Jahren (iFOBT [2J, ab 45]) 12 zusätzliche Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr erbracht werden. Im Vergleich dazu (iFOBT [2J, ab 45]) erzielt ein Screening jedes Jahr ab 50 (iFOBT [1J ab 50]) ein inkrementelles Verhältnis von 16 zusätzlichen Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr.

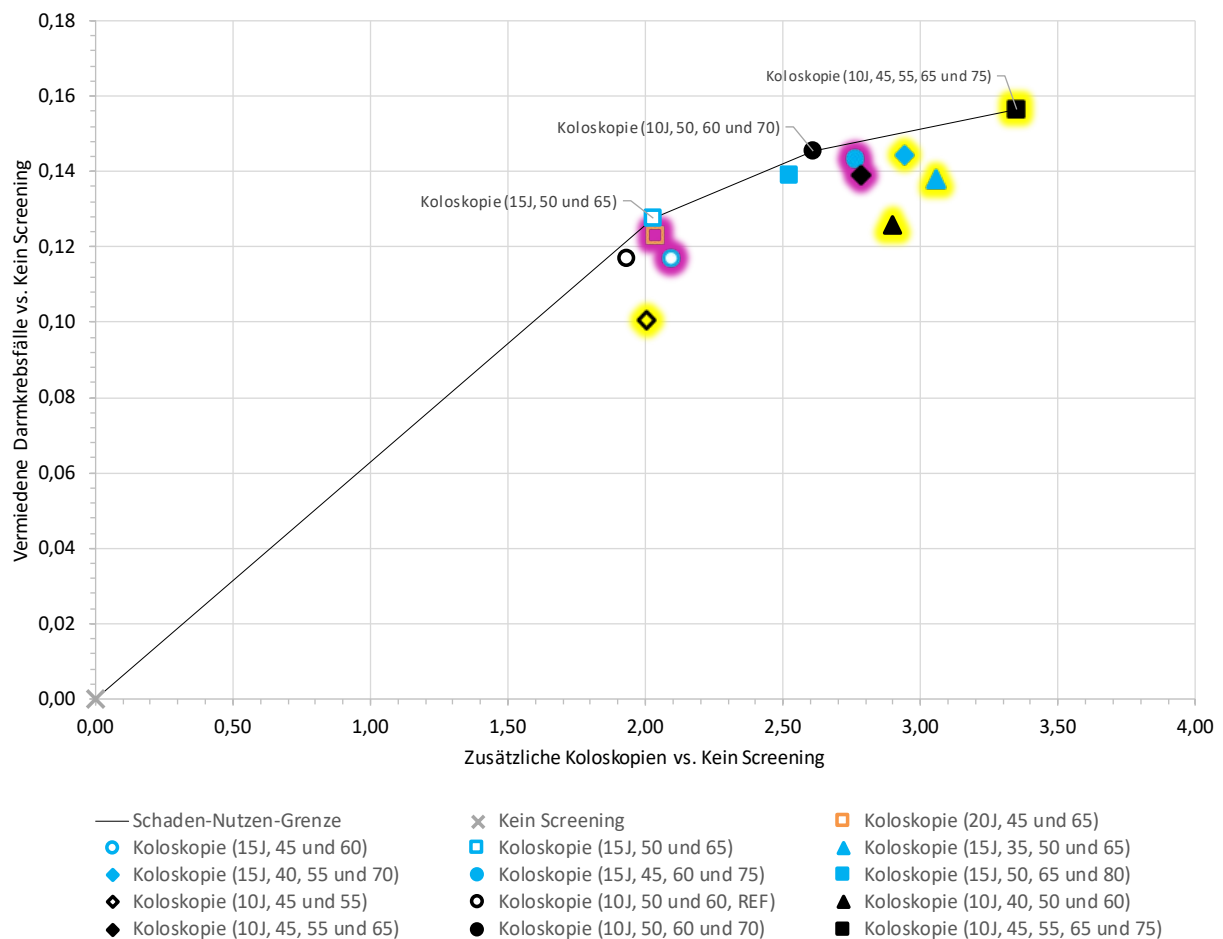


iFOBT: immunologischer Test auf okkultes Blut im Stuhl; J: Jahre; REF: Referenz  
 Gelbe Schattierungen kennzeichnen Prüfstrategien der Fragestellung 1.

Abbildung 23: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl an Lebensjahren 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 (Koloskopie [10J, 50, 60 und 70]) 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.



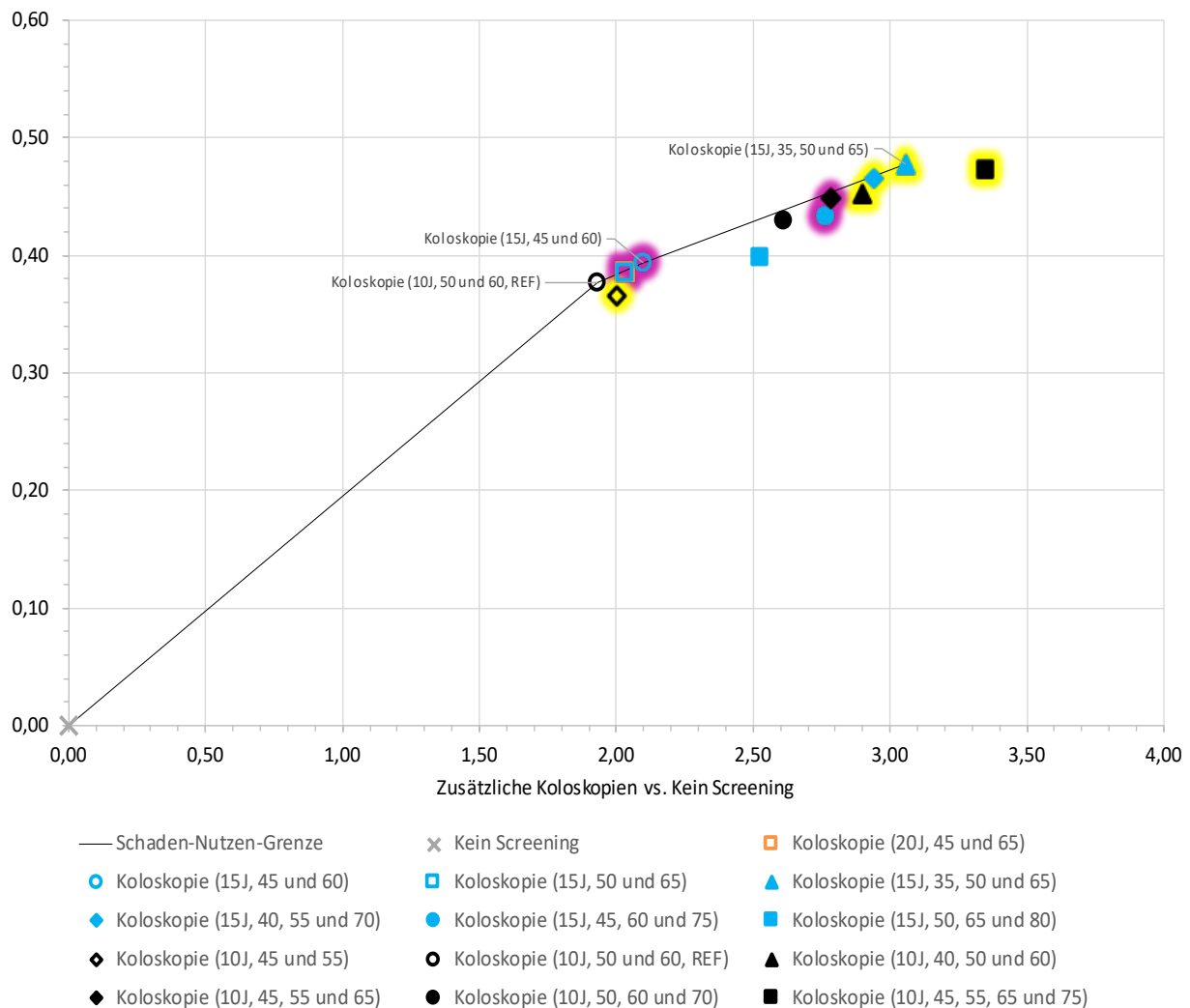
J: Jahre; REF: Referenz

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

Abbildung 24: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle 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 gewonnenes Lebensjahr. Im Vergleich dazu (Koloskopie [10J, 50 und 60, REF und Validierung]) sind 10 zusätzliche Koloskopien pro gewonnenes 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 demgegenüber (Koloskopie [15J, 45 und 60]) das inkrementelle Verhältnis 11 zusätzliche Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr.

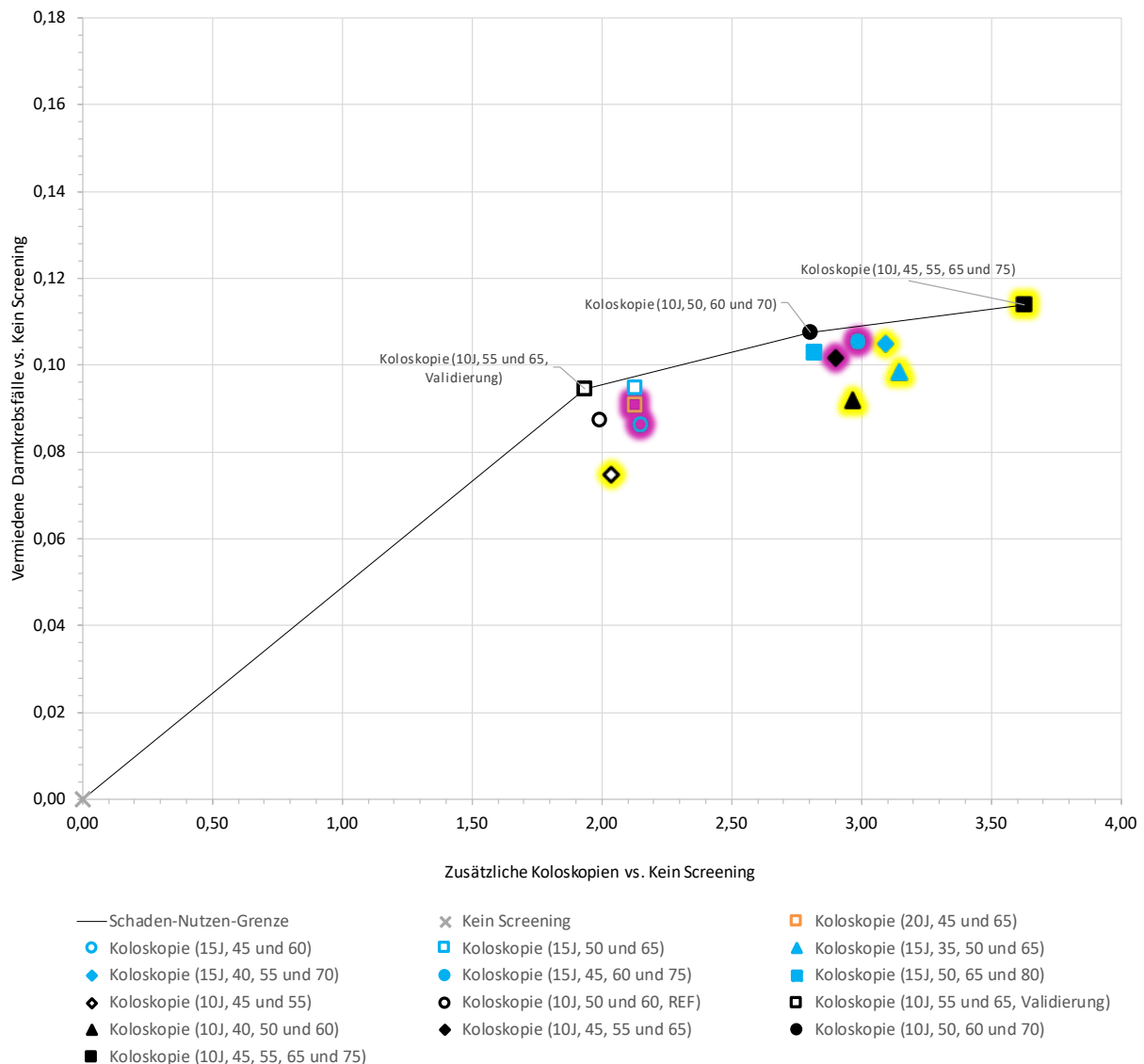


J: Jahre; REF: Referenz

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

Abbildung 25: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl an Lebensjahren 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 (Koloskopie [10J, 55 und 65, Validierung]) 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 demgegenüber (Koloskopie [10J, 50, 60 und 70]) 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.



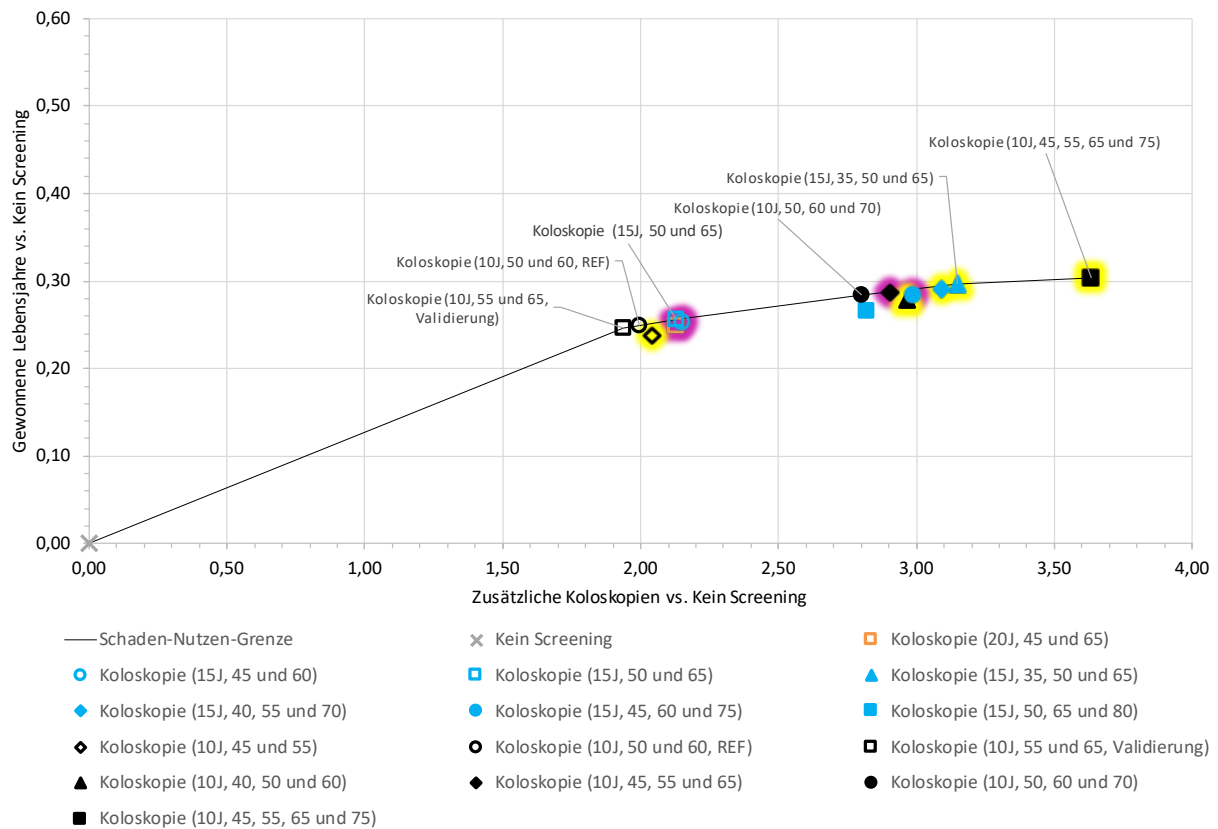
J: Jahre; REF: Referenz

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

Abbildung 26: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle 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 gewonnenes Lebensjahr verbunden. Im Vergleich dazu (Koloskopie [10J, 55 und 65, Validierung]) 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 gewonnenes 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 gewonnenes 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 (Koloskopie [15J, 50 und 65]) 23 zusätzliche Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr. Im Vergleich dazu (Koloskopie [10J, 50, 60 und 70]) 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 gewonnenes Lebensjahr bedeuten.



J: Jahre; REF: Referenz

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

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

Tabelle 24 und Tabelle 25 zeigen die vom Modell prädizierte absolute 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 24: 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 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
Kein Screening	196	–	196	–	–	76 981	–	–
<b>iFOBT (Screeningintervall, Alter)</b>								
<b>Prüfstrategien in Fragestellung 1 (inklusive Referenz- und Validierungsstrategie)</b>								
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. kein Screening	160	–	–	77 170	+189 ggü. kein Screening	6 ggü. kein Screening
iFOBT (50–54: 1J, ab 55: 2J, Validierung)	1482	–	157	–	–	77 183	–	–
<b>Ergänzende Prüfstrategie</b>								
iFOBT (1J, ab 50)	2181	+1985 ggü. kein Screening +402 ggü. iFOBT (2J, ab 35)	132	–64 ggü. kein Screening	31 ggü. kein Screening	77 256	+34 ggü. iFOBT (2J, ab 35)	12 ggü. iFOBT (2J, ab 35)

Tabelle 24: 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 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
<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. kein Screening	79	–	–	77 358	+377 ggü. kein Screening	5 ggü. kein Screening

Tabelle 24: 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 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
<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. kein Screening	79	–	–	77 358	+377 ggü. kein Screening	5 ggü. kein Screening

Tabelle 24: 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 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
<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. kein Screening	68	-128 ggü. kein Screening	16 ggü. kein 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 25: 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	
Kein Screening	134	–	134	–	–	82 113	–	–	
<b>iFOBT (Screeningintervall, Alter)</b>									
<b>Prüfstrategien in Fragestellung 1 (inklusive Referenz- und Validierungsstrategie)</b>									
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. kein Screening	108	–	–	82 271	+158 ggü. kein Screening	7 ggü. kein Screening	
iFOBT (50–54: 1J, ab 55: 2J, Validierung)	1426	–	107	–	–	82 278	–	–	
<b>Ergänzende Prüfstrategie</b>									
iFOBT (1J, ab 50)	2152	+2018 ggü. kein Screening	+695 ggü. iFOBT (2J, ab 45)	87	–47 ggü. kein Screening	43 ggü. kein Screening	82 327	+45 ggü. iFOBT (2J, ab 45)	16 ggü. iFOBT (2J, ab 45)

Tabelle 25: 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
<b>Koloskopie (Screeningintervall, Alter)</b>									
<b>Prüfstrategien in Fragestellung 1 (inklusive Referenz- und Validierungsstrategie)</b>									
Koloskopie (10J, 40, 50 und 60)	3102	-		42	-	-	82 391	-	-
Koloskopie (10J, 45 und 55)	2172	-		59	-	-	82 345	-	-
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 25: 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. kein Screening	39	-95 ggü. kein Screening	20 ggü. kein Screening	82 360	+247 ggü. kein Screening	8 ggü. kein 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 25: 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. kein Screening	39	–95 ggü. kein Screening	20 ggü. kein Screening	82 360	+247 ggü. kein Screening	8 ggü. kein 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)	82 398	+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 26: 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	222
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 27: 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)	0,042	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 um einen Darmkrebsfall zu vermeiden gegenüber dem aktuellen Screening in Tabelle 24 und Tabelle 25 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.

### **A6.3 Ergebnisse des Basisfalls (Derzeitige Teilnahme)**

#### **A6.3.1 Ergebnisse für die Variation der Teilnahmewahrscheinlichkeit (Basisfallanalyse 1)**

Im Rahmen einer 1. Basisfallanalyse wurde die Teilnahmewahrscheinlichkeit variiert, um die Auswirkungen auf die Ergebnisse (Abwägungsmaße) zu untersuchen (siehe Tabelle 19). Hierbei wurden jeweils der untere, mittlere und obere Wert für die Teilnahmewahrscheinlichkeit in separaten Analysen verwendet. Die jeweiligen Ergebnisse lassen sich Tabelle 33 (Männer) und Tabelle 34 (Frauen) entnehmen. Im Folgenden werden nur die Ergebnisse der Analyse der derzeitigen Teilnahme mit der mittleren Teilnahmewahrscheinlichkeit beschrieben. Die Effizienzgrenzen werden im Bericht für diese Analyse nicht dargestellt.

#### **iFOBT-basierte Strategien bei Männern**

Abbildung 20 stellt die Anzahl zusätzlicher Koloskopien pro Person den zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfällen bzw. den gewonnenen Lebensjahren pro Person bei Männern im Szenario „Derzeitige Teilnahme“ (Basisfall 1) gegenüber. Beim Endpunkt vermiedene Darmkrebsfälle liegt neben keinem Screening nur der iFOBT jedes Jahr im Alter ab 50 Jahren (iFOBT [1J ab 50]) auf der Effizienzgrenze. Ein Screening mit einem iFOBT jedes Jahr im Alter ab 50 Jahren (iFOBT [1J ab 50]) erzielt im Vergleich zum keinen Screening ein inkrementelles Verhältnis von 34 zusätzlichen Koloskopien pro vermiedenen Darmkrebsfall. Die Effizienzgrenze bleibt gegenüber dem Referenzfall (Abbildung 1) unverändert. Das Verhältnis ist etwas höher als im Referenzfall.

Beim Endpunkt gewonnene Lebensjahre liegen neben keinem Screening die Referenzstrategie (iFOBT [2J ab 50, REF]), der iFOBT jedes Jahr im Alter von 50 bis 54 Jahren, alle 2 Jahre im Alter ab 55 Jahren (iFOBT [50–54: 1J, ab 55: 2J, Validierung]) und der iFOBT jedes Jahr im Alter ab 50 Jahren (iFOBT [1J ab 50]) auf der Effizienzgrenze. Das inkrementelle Verhältnis beträgt jeweils 6 zusätzliche Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr. Im Vergleich zum Referenzfall (Abbildung 2) ist der iFOBT jedes Jahr im Alter von 50 bis 54 Jahren, alle 2 Jahre im Alter ab 55 Jahren (iFOBT [50–54: 1J, ab 55: 2J, Validierung]) neu auf der Effizienzgrenze. Daher sind die Verhältnisse zwischen den Analysen auch nicht direkt vergleichbar.

#### **iFOBT-basierte Strategien bei Frauen**

Tabelle 34 stellt die Anzahl zusätzlicher Koloskopien pro Person den zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfällen bzw. den gewonnenen Lebensjahren pro Person bei Frauen im Szenario

„Derzeitige Teilnahme“ (Basisfall 1) gegenüber. Es ist kein Screening, ein iFOBT alle 2 Jahre im Alter ab 50 Jahren (iFOBT [2J ab 50, REF]) und ein iFOBT jedes Jahr im Alter ab 50 Jahren (iFOBT [1J ab 50]) auf der Effizienzgrenze. Das inkrementelle Verhältnis von einem iFOBT alle 2 Jahre im Alter ab 50 Jahren (iFOBT [2J ab 50, REF]) gegenüber keinem Screening liegt bei 38 zusätzlichen Koloskopien pro zusätzlich vermiedenem Darmkrebsfall. Ein Screening mit einem iFOBT jedes Jahr im Alter ab 50 Jahren (iFOBT [1J ab 50]) erzielt gegenüber der Referenzstrategie (iFOBT [2J ab 50, REF]) ein inkrementelles Verhältnis von 60 zusätzlichen Koloskopien pro zusätzlich vermiedenem Darmkrebsfall. Im Vergleich zum Referenzfall (Abbildung 3) ist ein iFOBT alle 2 Jahre im Alter ab 50 Jahren (iFOBT [2J ab 50, REF]) neu auf der Effizienzgrenze. Daher sind die Verhältnisse zwischen den Analysen auch nicht direkt vergleichbar.

Beim Endpunkt gewonnene Lebensjahre ist neben keinem Screening, ein iFOBT alle 2 Jahre im Alter ab 50 Jahren (iFOBT [2J ab 50, REF]) und ein iFOBT jedes Jahr im Alter ab 50 Jahren (iFOBT [1J ab 50]) auf der Effizienzgrenze. Das inkrementelle Verhältnis von einem iFOBT alle 2 Jahre im Alter ab 50 Jahren (iFOBT [2J ab 50, REF]) gegenüber keinem Screening liegt bei 6 zusätzlichen Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr. Ein Screening mit einem iFOBT jedes Jahr im Alter ab 50 Jahren (iFOBT [1J ab 50]) erzielt gegenüber der Referenzstrategie (iFOBT [2J ab 50, REF]) ein inkrementelles Verhältnis von 7 zusätzlichen Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr. Die im Referenzfall andere nicht dominierte Screeningstrategie (iFOBT [2J ab 45]) ist nun erweitert dominiert. Daher sind die Verhältnisse zwischen den Analysen auch nicht direkt vergleichbar.

Tabelle 33 stellt die Anzahl zusätzlicher Koloskopien pro Person den zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfällen bzw. den gewonnenen Lebensjahren pro Person bei Männern im Szenario „Derzeitige Teilnahme“ (Basisfall 1) gegenüber. Beim Endpunkt vermiedene Darmkrebsfälle liegt neben keinem Screening, 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. Das inkrementelle Verhältnis von einer Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [10J, 50, 60 und 70]) gegenüber keinem Screening liegt bei 13 zusätzlichen Koloskopien pro zusätzlich vermiedenem Darmkrebsfall. Demgegenüber (Koloskopie [10J, 50, 60 und 70]) hat eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 4 Koloskopien (Koloskopie [10J, 45, 55, 65 und 75]) ein inkrementelles Verhältnis von 26 zusätzlichen Koloskopien pro zusätzlich vermiedenem Darmkrebsfall. Es fehlt eine nicht dominierte Strategie gegenüber dem Referenzfall (Abbildung 5), da diese (Koloskopie [15J, 50 und 65]) nun erweitert dominiert ist. Daher sind die Verhältnisse zwischen den Analysen auch nicht direkt vergleichbar.

Beim Endpunkt gewonnene Lebensjahre liegen kein Screening, eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [10J, 50 und 60, REF und 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]) auf der Effizienzgrenze. Das inkrementelle Verhältnis von einer Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [10J, 50 und 60, REF und Validierung]) im Vergleich zu keinem Screening beträgt 4 zusätzlichen Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr. Demgegenüber (Koloskopie [10J, 50 und 60, REF und Validierung]) beträgt das inkrementelle Verhältnis für eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [10J, 50, 60 und 70]) 6 zusätzlichen Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr. Für eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 4 Koloskopien (Koloskopie [10J, 45, 55, 65 und 75]) sind demgegenüber (Koloskopie [10J, 50, 60 und 70]) 9 zusätzlichen Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr aufzubringen. Im Vergleich zum Referenzfall (Abbildung 6) ist nur eine nicht dominierte Strategie gleichgeblieben (Koloskopie [10J, 50 und 60, REF und Validierung]), während 2 andere gewechselt haben (Koloskopie [10J, 50, 60 und 70] und Koloskopie [10J, 45, 55, 65 und 75] statt Koloskopie [15J, 45 und 60] und Koloskopie [15J, 35, 50 und 65], die jetzt absolut dominiert sind). Daher sind die Verhältnisse zwischen den Analysen auch nicht direkt vergleichbar.

### **Koloskopiebasierte Strategien bei Frauen**

Tabelle 34 stellt die Anzahl zusätzlicher Koloskopien pro Person den zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfällen bzw. den gewonnenen Lebensjahren pro Person bei Frauen im Szenario „Derzeitige Teilnahme“ (Basisfall 1) gegenüber. Beim Endpunkt vermiedene Darmkrebsfälle sind neben keinem 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]) auf der Effizienzgrenze. Das inkrementelle Verhältnis von einer Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 55 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [10J, 55 und 65, Validierung]) gegenüber keinem Screening liegt bei 35 zusätzlichen Koloskopien pro vermiedenem Darmkrebsfall. Demgegenüber (Koloskopie [10J, 55 und 65, Validierung]) sind für eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [10J, 50, 60 und 70]) 52 zusätzliche Koloskopien pro vermiedenem Darmkrebsfall aufzubringen. Zusätzliche 81 Koloskopien pro zusätzlich vermiedenem Darmkrebsfall sind im Vergleich dazu (Koloskopie [10J, 50, 60 und 70]) für eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 4 Koloskopien (Koloskopie [10J, 45, 55, 65 und 75]) aufzuwenden. Die Effizienzgrenze ist im Vergleich zum Referenzfall (Abbildung 7) unverändert. Die zugehörigen Verhältnisse sind teilweise höher, teilweise niedriger.

Beim Endpunkt gewonnene Lebensjahre liegen neben keinem 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]) auf der Effizienzgrenze. Das inkrementelle Verhältnis von einer Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 55 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [10J, 55 und 65, Validierung]) gegenüber keinem Screening liegt bei 11 zusätzlichen Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr. Demgegenüber (Koloskopie [10J, 55 und 65, Validierung]) sind für eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [10J, 50, 60 und 70]) 15 zusätzliche Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr aufzubringen. Zusätzliche 25 Koloskopien sind im Vergleich dazu (Koloskopie [10J, 50, 60 und 70]) für eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 4 Koloskopien (Koloskopie [10J, 45, 55, 65 und 75]) aufzuwenden. Im Vergleich zum Referenzfall (Abbildung 8) hat sich die Anzahl der nicht dominierten Strategien reduziert (die nun absolut dominiert sind). Daher sind die Verhältnisse zwischen den Analysen auch nicht direkt vergleichbar.

### **A6.3.2 Ergebnisse für die Variation der Teilnahmewahrscheinlichkeit und der Verteilung der Inanspruchnahme (Basisfallanalyse 2)**

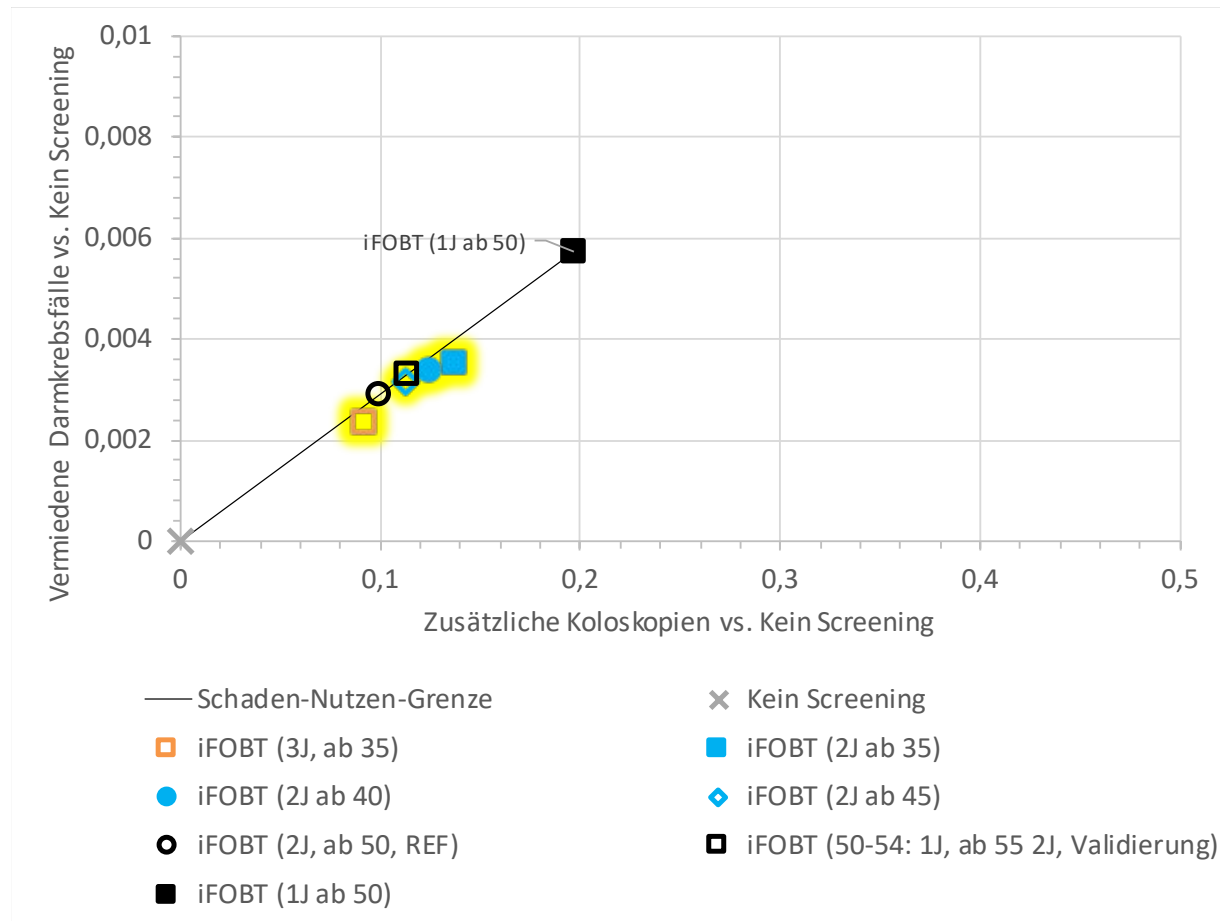
Im Rahmen einer 2. Basisfallanalyse wurde nicht nur die Teilnahmewahrscheinlichkeit variiert, sondern gleichzeitig auch die Verteilung der Inanspruchnahme über den Zeitraum verändert, d. h. statt einer Inanspruchnahme exakt in dem entsprechenden Lebensalter am Screening, in dem jeweils ein Anspruch auf die Untersuchung besteht (z. B. 50, 60, 70 Jahre), wurde der Zeitpunkt der Inanspruchnahme über den gesamten anspruchsberechtigten Zeitraum als gleichverteilt angenommen (als vereinfachende Näherung). Da keine Daten verfügbar waren, wurde sich für diese Annahme entschieden, um den maximal möglichen Einfluss einer über die Jahre verteilten Inanspruchnahme abschätzen zu können. Dieses kann zu einer Verschiebung der relativen Effekte und somit der Effizienzgrenzen führen. Hierbei wurden jeweils die untere, mittlere und obere Wert für die Teilnahmewahrscheinlichkeiten in separaten Analysen verwendet. Die jeweiligen Ergebnisse lassen sich Tabelle 33 (Männer) und Tabelle 34 (Frauen) entnehmen. Im Folgenden werden nur die Ergebnisse der Analyse mit dem mittleren Teilnahmewahrscheinlichkeiten beschrieben.

#### ***iFOBT-basierte Strategien***

Es folgen die Schaden-Nutzen-Diagramme zu den iFOBT-basierten Strategien.

In Abbildung 28 werden für die iFOBT-basierten Screeningstrategien für Männer im Szenario „Derzeitige Teilnahme“ (Basisfall 2) 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 34 zusätzlichen Koloskopien pro zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall. Die Effizienzgrenze hat sich gegenüber dem Referenzfall (Abbildung 1) nicht verändert. Das Verhältnis ist etwas höher als im Referenzfall.



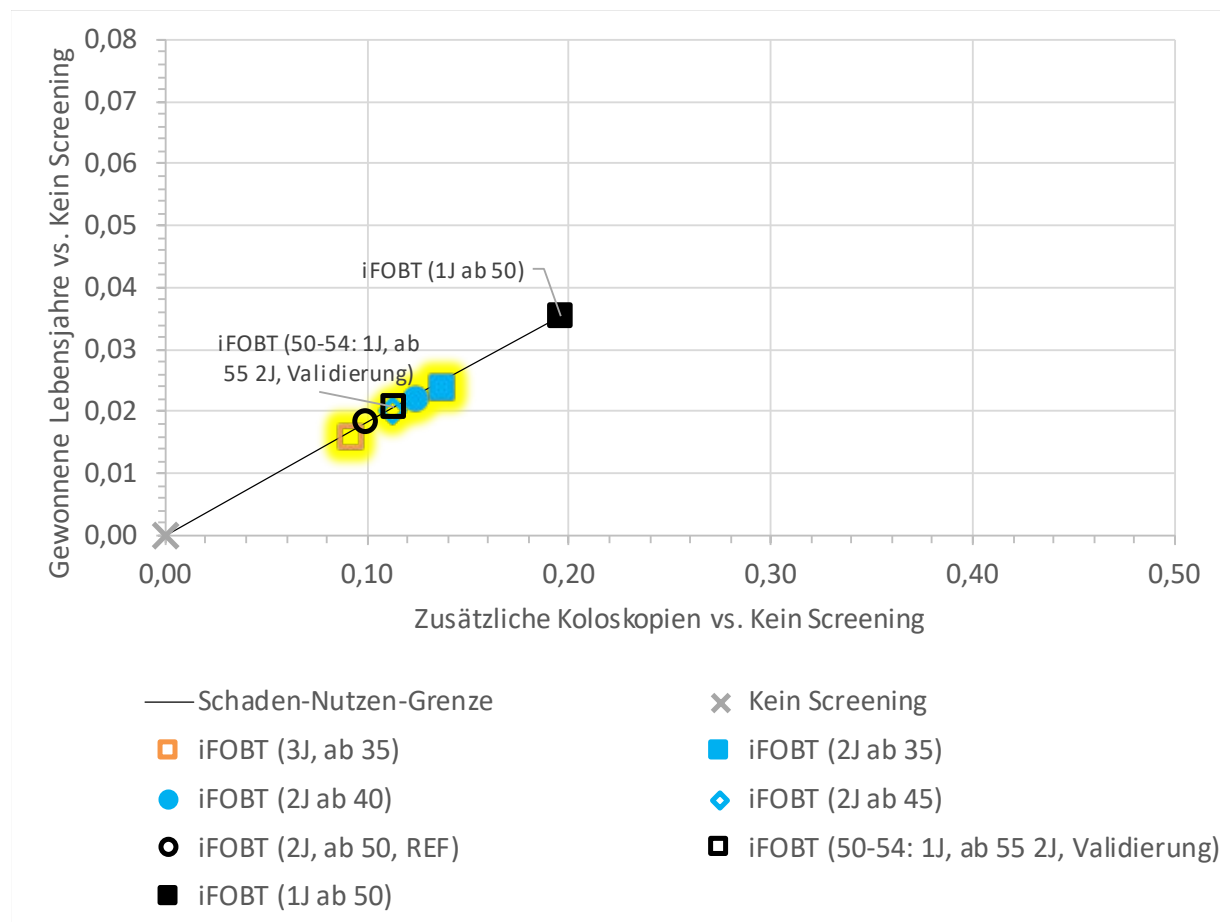
iFOBT: immunologischer Test auf okkultes Blut im Stuhl; J: Jahre; REF: Referenz

Gelbe Schattierungen kennzeichnen Prüfstrategien der Fragestellung 1.

Abbildung 28: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Männern in Szenario „Derzeitige Teilnahme, Basisfallanalyse 2“

Abbildung 29 stellt die Anzahl zusätzlicher Koloskopien pro Person den gewonnenen Lebensjahren pro Person bei Männern im Szenario „Derzeitige Teilnahme“ (Basisfall 2) gegenüber. Auf der Effizienzgrenze liegen neben keinem Screening und dem iFOBT jedes Jahr im Alter ab 50 Jahren (iFOBT [1J ab 50]), auch der frühere Standard in Deutschland d. h. iFOBT jedes Jahr im Alter von 50 bis 54 Jahren, alle 2 Jahre im Alter ab 55 Jahren (iFOBT [50–54: 1J, ab 55: 2J, Validierung]). Das inkrementelle Verhältnis vom iFOBT jedes Jahr im Alter von 50 bis 54 Jahren, alle 2 Jahre im Alter ab 55 Jahren (iFOBT [50–54: 1J, ab 55: 2J, Validierung])

gegenüber keinem Screening liegt bei 5 zusätzlichen Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr. Ein Screening mit einem iFOBT jedes Jahr im Alter ab 50 Jahren (iFOBT [1J ab 50]) erzielt im Vergleich zum früheren Standard in Deutschland (iFOBT [50–54: 1J, ab 55: 2J, Validierung]) ein inkrementelles Verhältnis von 6 zusätzlichen Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr. Die Effizienzgrenze hat sich gegenüber dem Referenzfall (Abbildung 2) verändert, wenngleich die anderen nicht dominierten Screeningstrategien (iFOBT [2J, ab 50, REF]; iFOBT [2J ab 45] und iFOBT [2J ab 35]) sich in unmittelbarer Nähe zur Effizienzgrenze befinden. Daher sind die Verhältnisse zwischen den Analysen auch nicht direkt vergleichbar.



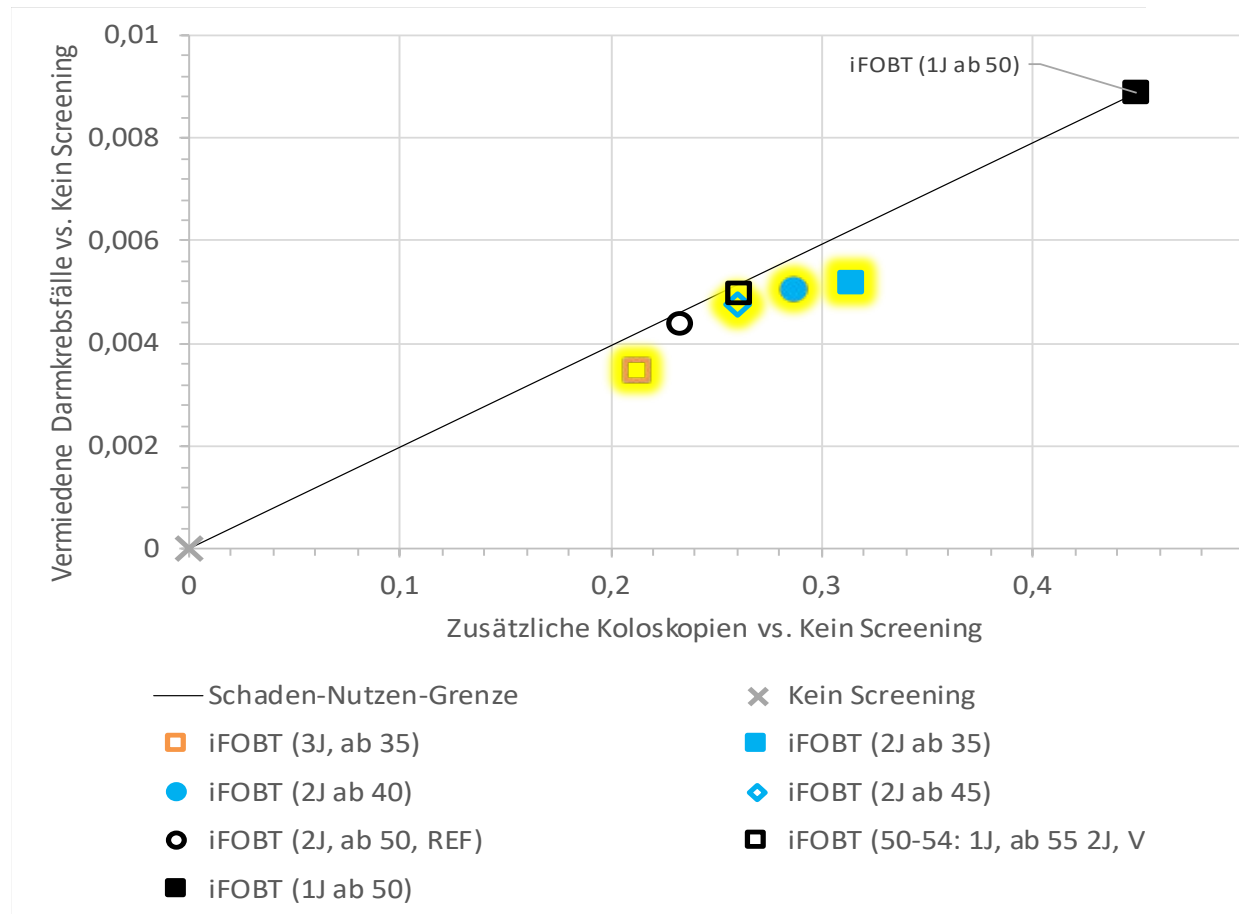
iFOBT: immunologischer Test auf okkultes Blut im Stuhl; J: Jahre; REF: Referenz

Gelbe Schattierungen kennzeichnen Prüfstrategien der Fragestellung 1.

Abbildung 29: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl an Lebensjahren pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Männern in Szenario „Derzeitige Teilnahme, Basisfallanalyse 2“

In Abbildung 30 werden für die iFOBT-basierten Screeningstrategien für Frauen die Anzahl zusätzlicher Koloskopien pro Person der Anzahl zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfälle pro Person in Szenario „Derzeitige Teilnahme“ (Basisfall 2) 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 51 zusätzlichen Koloskopien pro zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall. Es ist keine Änderung der Effizienzgrenze gegenüber dem Referenzfall (Abbildung 3) zu verzeichnen. Das Verhältnis ist etwas höher als im Referenzfall.



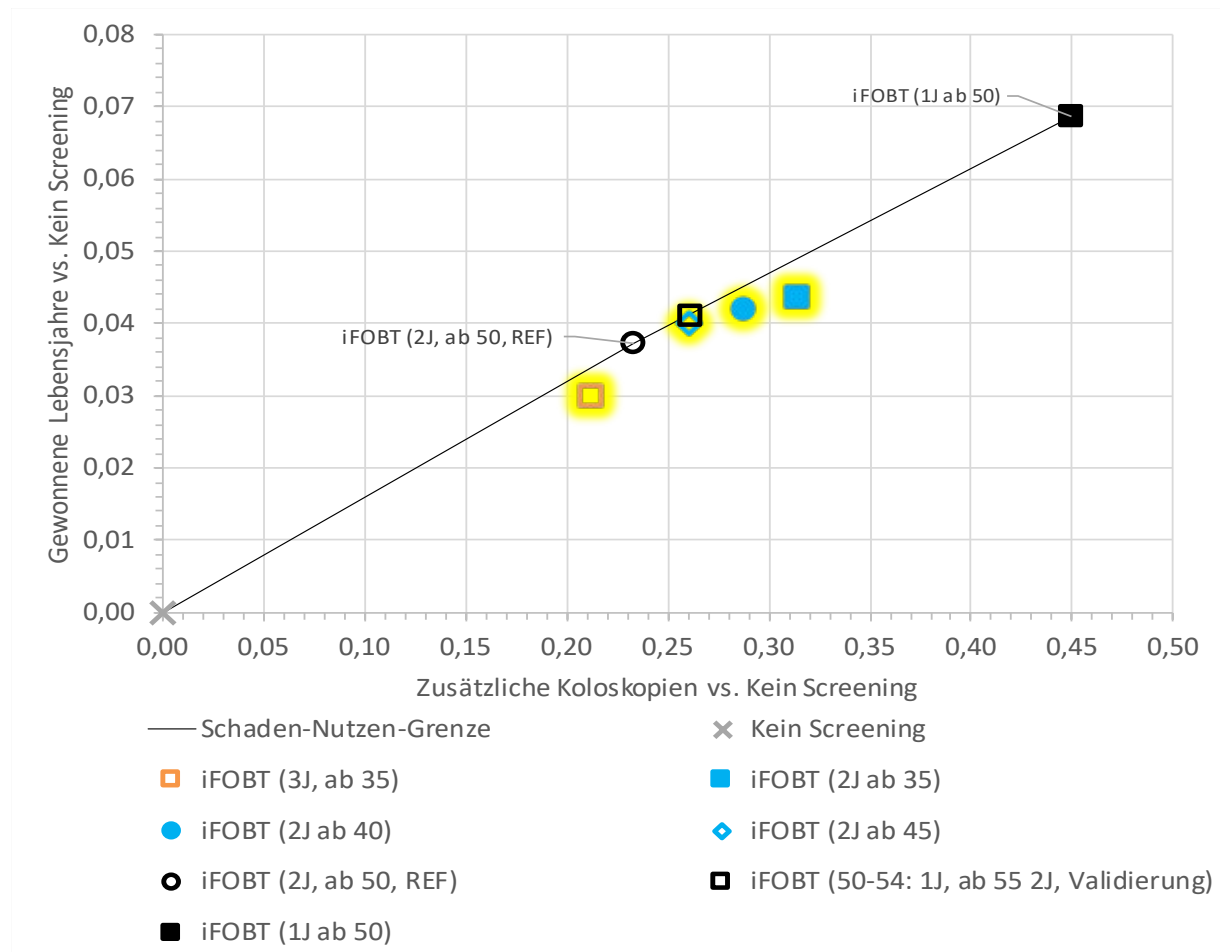
iFOBT: immunologischer Test auf okkultes Blut im Stuhl; J: Jahre; REF: Referenz

Gelbe Schattierungen kennzeichnen Prüfstrategien der Fragestellung 1.

Abbildung 30: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Frauen in Szenario „Derzeitige Teilnahme, Basisfallanalyse 2“

In Abbildung 31 werden für die iFOBT-basierten Screeningstrategien für Frauen die Anzahl zusätzlicher Koloskopien pro Person den gewonnenen Lebensjahren pro Person in Szenario „Derzeitige Teilnahme“ (Basisfall 2) gegenübergestellt. Auf der Effizienzgrenze liegt kein Screening, der iFOBT jedes Jahr im Alter ab 50 Jahren (iFOBT [1J ab 50]) und der iFOBT alle 2 Jahre im Alter ab 50 Jahren (iFOBT [2J, ab 50, REF]). 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 6 zusätzlichen Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr. Im Vergleich dazu (iFOBT jedes Jahr im Alter ab 50 Jahren; iFOBT [2J, ab 50, REF]) müssten bei einem jährlichen Screening ab 50 Jahren (iFOBT [1J ab 50]) 7 zusätzliche Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr erbracht werden. Die Effizienzgrenze ist der zum Referenzfall (Abbildung 4) sehr ähnlich mit dem Unterschied, dass der iFOBT alle 2 Jahre im Alter ab 45 Jahren (iFOBT [2J ab 45]) zwar nicht mehr auf, jedoch sehr nahe an der Effizienzgrenze liegt. Daher sind die Verhältnisse zwischen den Analysen auch nicht direkt vergleichbar.



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

Gelbe Schattierungen kennzeichnen Prüfstrategien der Fragestellung 1.

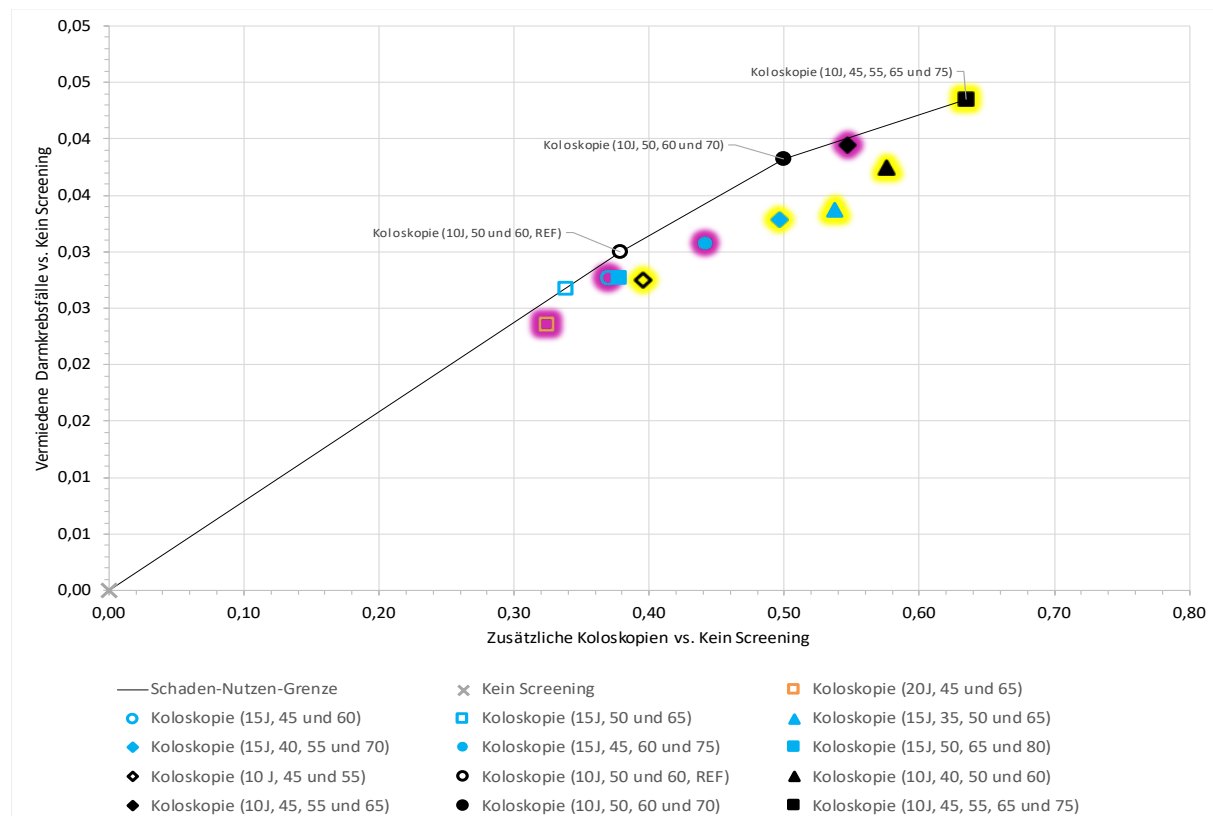
Abbildung 31: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl an Lebensjahren pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Frauen in Szenario „Derzeitige Teilnahme, Basisfallanalyse 2“

### **Koloskopiebasierte Strategien**

Es folgen die Schaden-Nutzen-Diagramme zu den koloskopiebasierten Strategien.

Abbildung 32 zeigt für alle koloskopiebasierten Screeningstrategien für Männer die Anzahl an zusätzlichen Koloskopien pro Person im Vergleich zu der Anzahl zusätzlich vermiedener

Darmkrebsfälle pro Person in Szenario „Derzeitige Teilnahme“ (Basisfall 2). 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 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 10 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 2 Koloskopien; Koloskopie [10J, 50 und 60, REF und Validierung]) hat gegenüber keinem Screening ein inkrementelles Verhältnis von 13 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 15 zusätzliche Koloskopien pro zusätzlich vermiedenem Darmkrebsfall gegenüber einer Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 2 Koloskopien; Koloskopie [10J, 50 und 60, REF und Validierung]). Im Vergleich hierzu (Koloskopie [10J, 50 und 60, REF und Validierung]) 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 25 zusätzlichen Koloskopien pro zusätzlich vermiedenem Darmkrebsfall. Die Effizienzgrenze ist der zum Referenzfall (Abbildung 5) ähnlich, doch ist statt der Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [15J, 50 und 65]) die derzeitige Referenzstrategie (Koloskopie [10J, 50 und 60, REF und Validierung]) auf der Effizienzgrenze. Zudem liegt die Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [15J, 50 und 65]) nahe an der Effizienzgrenze. Daher sind die Verhältnisse zwischen den Analysen auch nicht direkt vergleichbar.



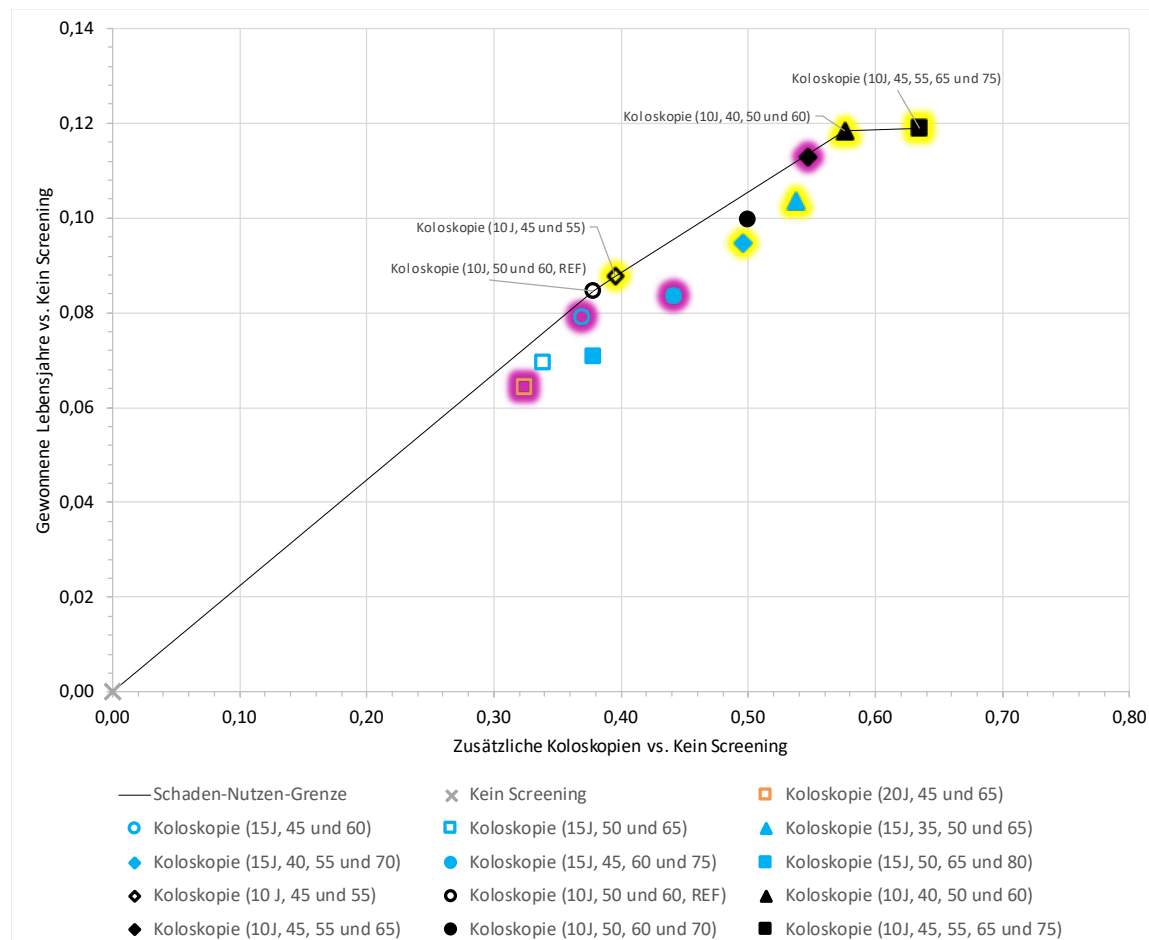
J: Jahre; REF: Referenz

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

Abbildung 32: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Männern in Szenario „Derzeitige Teilnahme, Basisfallanalyse 2“

In Abbildung 33 werden für die koloskopiebasierten Screeningstrategien für Männer die Anzahl zusätzlicher Koloskopien pro Person den gewonnenen Lebensjahren pro Person in Szenario „Derzeitige Teilnahme“ (Basisfall 2) 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]), Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [10J, 45 und 55]), eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 40 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [10J, 40, 50 und 60]) 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 die derzeitige Referenzstrategie (Koloskopie [10J, 50 und 60, REF und Validierung]) ein inkrementelles Verhältnis von 4 zusätzlichen Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr. Im Vergleich dazu (Koloskopie [10J, 50 und 60, REF und Validierung]) sind 5 zusätzliche Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr für eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [10J, 45 und 55]) aufzuwenden. Bei einer

Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 40 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [10J, 40, 50 und 60]) beträgt das inkrementelle Verhältnis 6 zusätzliche Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr im Vergleich zu einer Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [10J, 45 und 55]). Bei einer Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 4 Koloskopien (Koloskopie [10J, 45, 55, 65 und 75]) beträgt das inkrementelle Verhältnis demgegenüber (Koloskopie [10J, 40, 50 und 60]) 120 zusätzliche Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr. Das hohe inkrementelle Verhältnis deutet daraufhin, dass trotz deutlich zunehmender Anzahl an Koloskopien die Anzahl von gewonnenen Lebensjahren nur noch geringfügig gesteigert werden kann. Die Effizienzgrenze unterscheidet sich schon relativ deutlich vom Referenzfall (Abbildung 6), da nur die derzeitige Referenzstrategie in beiden Szenarien auf der Effizienzgrenze zu verorten ist. Die Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [15J, 45 und 60]) ist zwar nun absolut dominiert, jedoch noch nahe an der Effizienzgrenze. Daher sind die Verhältnisse zwischen den Analysen auch nicht direkt vergleichbar.



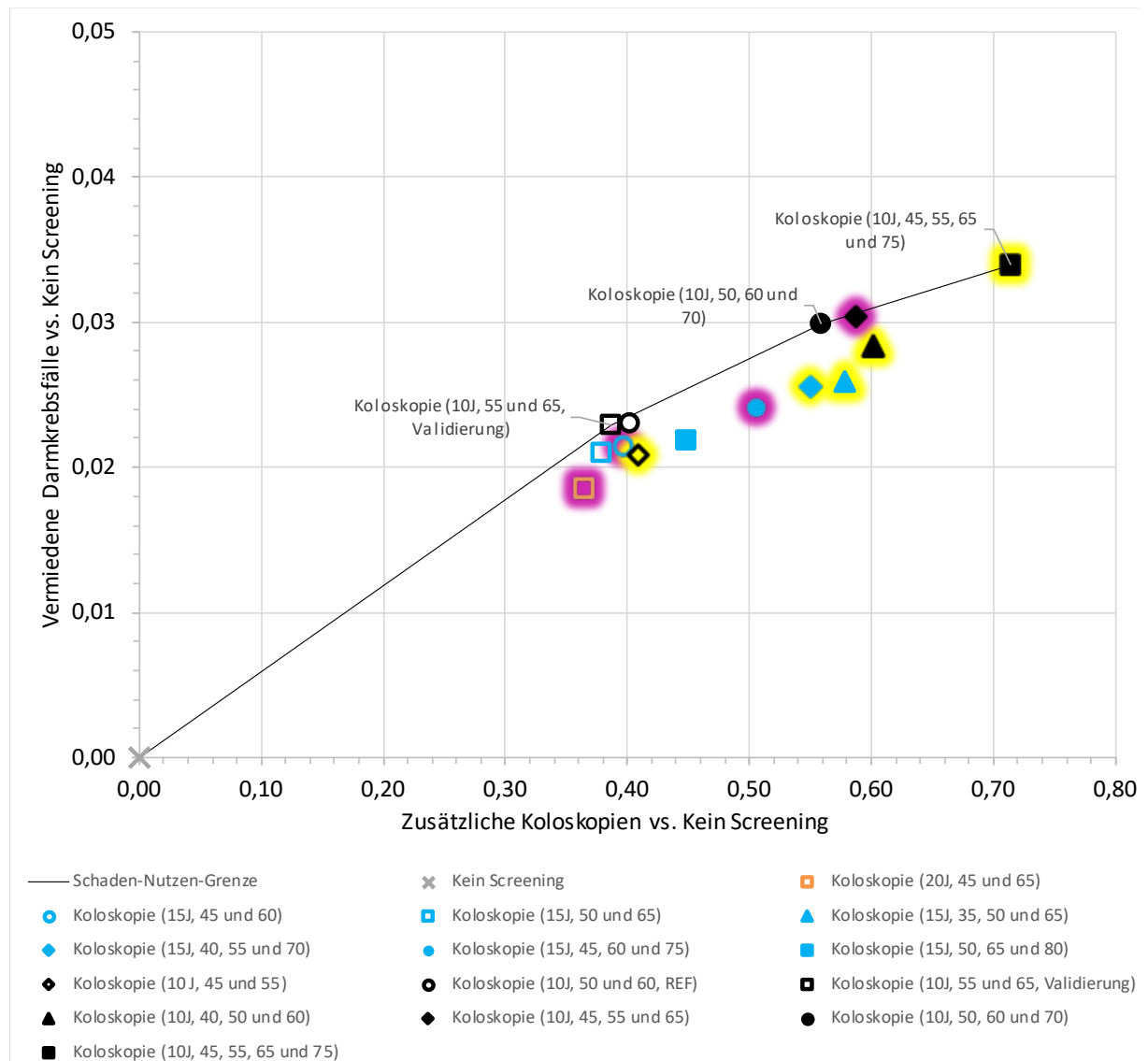
J: Jahre; REF: Referenz

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

Abbildung 33: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl an Lebensjahren pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Männern in Szenario „Derzeitige Teilnahme, Basisfallanalyse 2“

In Abbildung 34 sind für alle koloskopiebasierten Screeningstrategien für Frauen die Anzahl zusätzlicher Koloskopien pro Person der Anzahl zusätzlich vermiedener Darmkrebsfälle pro Person in Szenario „Derzeitige Teilnahme“ (Basisfall 2) 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 17 zusätzlichen Koloskopien pro zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall. Im Vergleich dazu (Koloskopie [10J, 55 und 65, Validierung]) sind 25 zusätzliche

Koloskopien pro zusätzlich vermiedenem Darmkrebsfall für eine weitere Koloskopie im 10-jährigem Intervall (Koloskopie [10J, 50, 60 und 70]) aufzuwenden. Bei der intensivsten Strategie mit 4 maximal möglichen Koloskopien im 10-jährigem Intervall (Koloskopie [10J, 45, 55, 65 und 75]) beträgt demgegenüber (Koloskopie [10J, 50, 60 und 70]) das inkrementelle Verhältnis 38 zusätzliche Koloskopien pro zusätzlich vermiedenem Darmkrebsfall. Es gibt keine Abweichungen im Vergleich zur Effizienzgrenze im Referenzfall (Abbildung 7). Die zugehörigen Verhältnisse sind teilweise höher, teilweise niedriger.

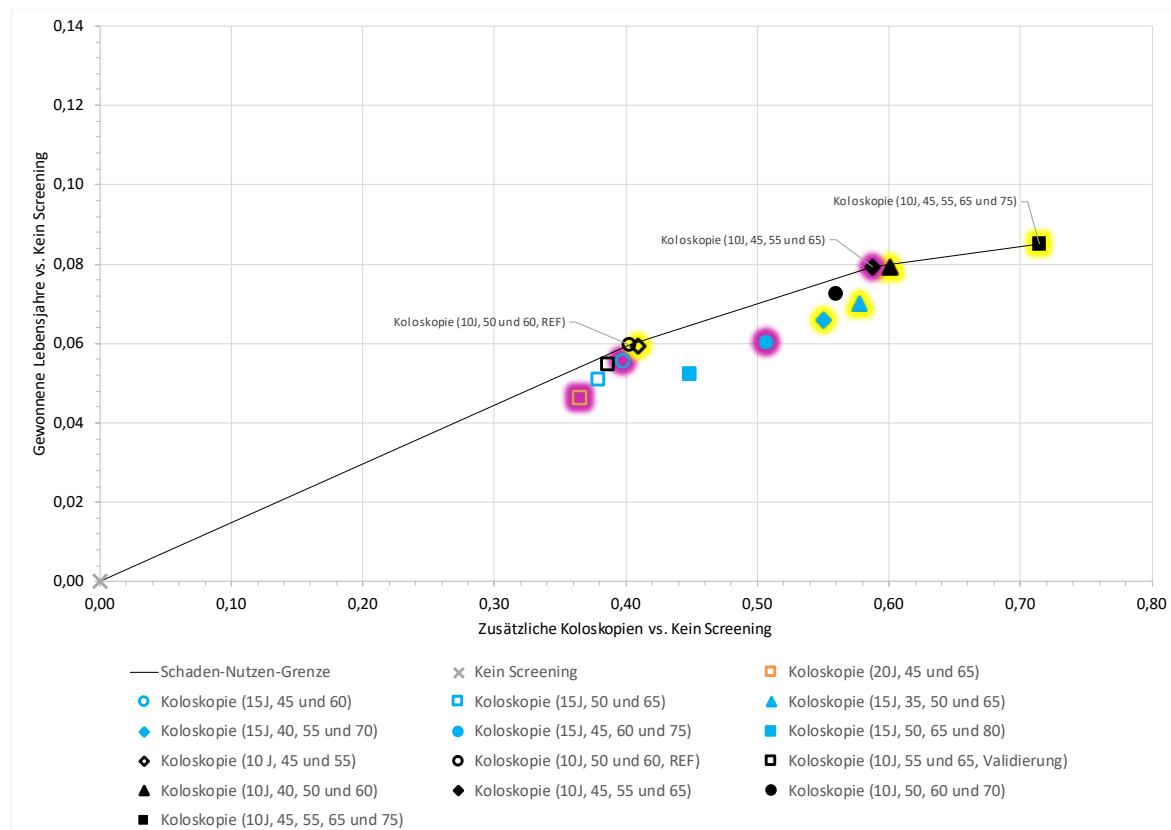


J: Jahre; REF: Referenz

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

Abbildung 34: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Frauen in Szenario „Derzeitige Teilnahme, Basisfallanalyse 2“

In Abbildung 35 sind für alle koloskopiebasierten Screeningstrategien für Frauen die Anzahl zusätzlicher Koloskopien pro Person den gewonnenen Lebensjahren pro Person in Szenario „Derzeitige Teilnahme“ (Basisfall 2) gegenübergestellt. Folgende Strategien liegen auf der Effizienzgrenze: kein Screening, die Referenzstrategie Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [10J, 50 und 60, REF]), Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [10J, 45, 55 und 65]) und 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 mit einer Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [10J, 50 und 60]) 7 zusätzliche Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr verbunden. Im Vergleich dazu (Koloskopie [10J, 50 und 60; REF]) sind bei einer Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [10J, 45, 55 und 65]) 9 zusätzliche Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr aufzuwenden. Bei der intensivsten Strategie mit 4 maximal möglichen Koloskopien im 10-jährigem Intervall (Koloskopie [10J, 45, 55, 65 und 75]) beträgt das inkrementelle Verhältnis demgegenüber (Koloskopie [10J, 45, 55 und 65]) 22 zusätzliche Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr. Im Vergleich zum Referenzfall (Abbildung 8) liegen weniger und teilweise andere nicht dominierte Strategien auf der Effizienzgrenze. So liegen nur die aktuelle Referenzstrategie Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [10J, 50 und 60, REF]), eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [10J, 45, 55 und 65]) und die intensivste Strategie mit 4 maximal möglichen Koloskopien im 10-jährigem Intervall (Koloskopie [10J, 45, 55, 65 und 75]) auf der Effizienzgrenze (Koloskopie (10J, 55 und 65, Validierung und Koloskopie (15J, 50 und 65) ist erweitert dominiert; Koloskopie (15J, 35, 50 und 65) ist absolut dominiert). Daher sind die Verhältnisse zwischen den Analysen auch nicht direkt vergleichbar.



J: Jahre; REF: Referenz

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

Abbildung 35: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl an Lebensjahren pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Frauen in Szenario „Derzeitige Teilnahme, Basisfallanalyse 2“

## A6.4 Ergebnisse der Validierung

### A6.4.1 Externe Validierung anhand von RCT

Ausgewählte Endpunkte aus der modellbasierten Berechnung wurden anhand einer intention-to-screen-Analyse einer RCT mit dem für die Fragestellung relevanten Vergleich Koloskopie vs. keinem Screening validiert (da der Vergleich zwischen Koloskopie und iFOBT nicht Teil der Fragestellung ist). Dafür wurde die nordeuropäische NordICC-Studie [85] zur Bewertung einer einmaligen Koloskopie herangezogen, da die Bedingungen der Studie als ähnlich zum deutschen Versorgungskontext eingestuft wurden. In dieser wurden zwischen 2009 und 2014 84 585 Personen im Alter zwischen 55 und 64 Jahren rekrutiert und über einen medianen Zeitraum von 10 Jahren nachbeobachtet. Berichtet wurden die Ergebnisse aus Polen, Norwegen und Schweden. Als Vergleichsparameter wurde das Risk Ratio der KRK-Inzidenz und das Risk Ratio für die KRK-spezifische Mortalität zwischen der Screening- und der Keim-Screening-Gruppe über einen medianen Zeitraum von 10 Jahren bewertet. Die

Modellierungsergebnisse galten als akzeptabel, wenn das durchschnittliche Risk Ratio innerhalb des 95 %-KI aus der RCT lag bzw. je besser, desto näher die Punktschätzer für das jeweilige Effektmaß übereinstimmen.

Um die Modellierungsergebnisse mit der RCT vergleichen zu können, wurden folgende Parameter im Modell verändert, um die Bedingungen vergleichbar zu machen. Die kumulative Teilnahmerate in Höhe von 42,0 % wurde in der RCT auch altersgruppenspezifisch berichtet, sodass sich daraus altersgruppenspezifische Teilnahmewahrscheinlichkeiten berechnen ließen (55–59 Jahre: 20,8 %, 60–64 Jahre: 21,1 %). Für das Modell wurde angenommen, dass sich die Teilnahme gleichmäßig auf die 5 Altersjahre der jeweiligen Altersgruppe verteilt. Bei einer Teilnahme am Screening im Alter von 55 bis 59 Jahren und von 60 bis 64 Jahren wurde der maximale Zeithorizont als Durchschnittswert der 10-Jahres-Nachbeobachtungszeit auf bis zum 70. Lebensjahr festgelegt, da keine weiteren Informationen zur Verteilung vorlagen. Es wurde ein nach Geschlecht (50:50) gewichteter Durchschnittswert berechnet, da die Modellierungsergebnisse im Gegensatz zu den Ergebnissen der RCT nach Geschlecht aufgeschlüsselt sind.

Das Risk Ratio für neu entdeckten Darmkrebs betrug im Modell 0,87 im Vergleich der einmaligen Koloskopie zu keinem Screening. Das stellt eine leichte Unterschätzung gegenüber dem Risk Ratio im RCT dar, das bei 0,82 (95 %-KI [0,70 bis 0,93]) lag, befindet sich jedoch innerhalb des Konfidenzintervalls. Das Risk Ratio für einen darmkrebsspezifischen Tod nach 15 Jahren lag im Modell bei 0,90 und entspricht somit genau dem Punktschätzer des Risk Ratios im RCT 0,90 (95 %-KI [0,64 bis 1,16]).

#### **A6.4.2 Externe Validierung anhand von Krebsregisterdaten**

Für die externe Validierung wurde darüber hinaus ein Abgleich zwischen epidemiologischen Beobachtungsdaten und vom Modell errechneten epidemiologischen Parametern realisiert, wobei diese Beobachtungsdaten nicht als Input- oder Kalibrierungsparameter im Modell verwendet wurden. Für den Abgleich wurde mit der Annahme einer durchschnittlichen Teilnahmewahrscheinlichkeit wie im Basisfall 2 (mittlere Teilnahmewahrscheinlichkeit) gearbeitet, da die Beobachtungsdaten eine Population umfasst, die nur zum Teil am Screening teilnimmt.

In der Tabelle 28 sind die epidemiologischen Beobachtungsdaten aus dem Jahr 2023 eingetragen. Dies umfasst die Inzidenz, Stadienverteilung der entdeckten KKR-Fälle, die altersspezifische darmkrebsspezifische Mortalität, das mediane Alter bei Diagnose und das mediane Sterbealter. Ebenfalls dargestellt sind die vom Modell errechneten Werte für diese epidemiologischen Parameter für die jeweiligen Validierungsstrategien

- iFOBT jedes Jahr im Alter von 50 bis 54 Jahren, alle 2 Jahre im Alter ab 55 Jahren bei beiden Geschlechtern,

- Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 2 Koloskopien bei Männern und
- Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 55 Jahren, maximal 2 Koloskopien bei Frauen

unter der Annahme einer Teilnahme am iFOBT in Höhe von 7,31 % bei Männern und 17,12 % bei Frauen sowie einer Teilnahme an der Screeningkoloskopie von 19 % sowie einer Gleichverteilung der Inanspruchnahme (vereinfachend genähert).

Tabelle 28: Externe Validierung anhand von Krebsregisterdaten

Validierungs-parameter	Beobachtungsdaten aus dem Jahr 2023		Prädizierte Werte im Modell			
	Männer	Frauen	Männer		Frauen	
Inzidenz (ZfKD) [73]	0,000737	0,000593	iFOBT <sup>a</sup>	Koloskopie <sup>b</sup>	iFOBT <sup>a</sup>	Koloskopie <sup>c</sup>
			0,00178	0,00154	0,00121	0,00105
Stadienverteilung (ZfKD) [73]	UICC I	16,4 %	56,52 %	55,49 %	58,54 %	54,46 %
	UICC II	20,9 %	15,22 %	15,29 %	15,39 %	15,59 %
	UICC III	19,7 %	16,68 %	17,34 %	15,33 %	17,55 %
	UICC IV	15,5 %	11,58 %	11,88 %	10,74 %	12,39 %
	unbekannt	27,6 %				
Darmkrebspezifische Mortalität (Krebs in Deutschland) [86]	0,000301	0,000245	0,000451	0,000402	0,000237	0,000225
Mittleres Erkrankungsalter, Median (Krebs in Deutschland) [86]	71	75	70 bis 74	70 bis 74	75 bis 79	75 bis 79
Mittleres Sterbealter, Median (Krebs in Deutschland) [86]	75	80	70 bis 74	70 bis 74	75 bis 79	75 bis 79
a. iFOBT jedes Jahr im Alter von 50 bis 54 Jahren, alle 2 Jahre im Alter ab 55 Jahren						
b. Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 2 Koloskopien						
c. Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 55 Jahren, maximal 2 Koloskopien						

## A6.5 Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen

### A6.5.1 Erhöhte Teilnahme

Im Szenario „Erhöhte Teilnahme“ (siehe Tabelle 19) wird eine erhöhte Teilnahme, wie sie in RCTs beobachtet werden kann, simuliert.

Für die „Erhöhte Teilnahme“ wird angelehnt an die beschriebenen RCTs eine mittlere Teilnahmewahrscheinlichkeit von 42,5 % für den iFOBT und die Koloskopie zugrunde gelegt und im Folgenden werden die Schaden-Nutzen-Diagramme beschrieben. Die Schaden-Nutzen-Diagramme sind in Abschnitt A6.7.1 dargestellt. In Tabelle 33 (Männer) und Tabelle 34 (Frauen) sind die Verhältnisse für den unteren, mittleren und oberen Wert berichtet. Im

Folgenden werden nur die Ergebnisse der Analyse mit dem mittleren Teilnahmewahrscheinlichkeiten beschrieben.

### ***iFOBT-basierte Strategien***

In Abbildung 36 oben werden für die iFOBT-basierten Screeningstrategien für Männer für das Szenario „Erhöhte Teilnahme“ die Anzahl zusätzlicher Koloskopien pro Person der Anzahl zusätzlicher vermiedener Darmkrebsfälle pro Person gegenübergestellt. Es liegt neben kein Screening nur der iFOBT jedes Jahr im Alter ab 50 Jahren (iFOBT [1J ab 50]) auf der Effizienzgrenze. Das inkrementelle Verhältnis für diese Strategie im Vergleich zu keinem Screening liegt bei 32 zusätzlichen Koloskopien pro zusätzlich vermiedenem Darmkrebsfall. Die Effizienzgrenze bleibt gegenüber dem Referenzfall (Abbildung 1) unverändert. Das Verhältnis ist etwas höher als im Referenzfall.

Abbildung 37 oben stellt die Anzahl zusätzlicher Koloskopien pro Person den gewonnenen Lebensjahren pro Person bei Männern in Szenario „Erhöhte Teilnahme“ gegenüber. Auf der Effizienzgrenze liegen neben keinem Screening und dem iFOBT jedes Jahr im Alter ab 50 Jahren (iFOBT [1J ab 50]), auch der frühere Standard in Deutschland d. h. iFOBT jedes Jahr im Alter von 50 bis 54 Jahren, alle 2 Jahre im Alter ab 55 Jahren (iFOBT [50–54: 1J, ab 55: 2J, Validierung]) sowie die Referenzstrategie iFOBT alle 2 Jahre im Alter ab 50 Jahren (iFOBT [2J, ab 50, REF]). Das inkrementelle Verhältnis vom iFOBT alle 2 Jahre im Alter ab 50 Jahren (iFOBT [2J, ab 50, REF]) gegenüber keinem Screening liegt bei 6 zusätzlichen Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr. Ein Screening mit einem iFOBT jedes Jahr im Alter von 50 bis 54 Jahren, alle 2 Jahre im Alter ab 55 Jahren (iFOBT [50–54: 1J, ab 55: 2J, Validierung]) erzielt im Vergleich zur aktuellen Referenzstrategie ebenfalls ein inkrementelles Verhältnis von 6 zusätzlichen Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr. Ein Screening mit einem iFOBT jedes Jahr im Alter ab 50 Jahren (iFOBT [1J ab 50]) erzielt im Vergleich zum früheren Standard in Deutschland (iFOBT [50–54: 1J, ab 55: 2J, Validierung]) ein inkrementelles Verhältnis von 7 zusätzlichen Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr. Im Vergleich zum Referenzfall (Abbildung 2) ist der iFOBT jedes Jahr im Alter von 50 bis 54 Jahren, alle 2 Jahre im Alter ab 55 Jahren (iFOBT [50–54: 1J, ab 55: 2J, Validierung]) neu auf der Effizienzgrenze. Daher sind die Verhältnisse zwischen den Analysen auch nicht direkt vergleichbar.

In Abbildung 36 unten werden für die iFOBT-basierten Screeningstrategien für Frauen die Anzahl zusätzlicher Koloskopien pro Person der Anzahl zusätzlicher vermiedener Darmkrebsfälle pro Person in Szenario „Erhöhte Teilnahme“ 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 46 zusätzlichen Koloskopien pro zusätzlich vermiedenem Darmkrebsfall. Die Effizienzgrenze

bleibt gegenüber dem Referenzfall (Abbildung 3) unverändert. Das Verhältnis ist etwas höher als im Referenzfall.

In Abbildung 37 unten werden für die iFOBT-basierten Screeningstrategien für Frauen die Anzahl zusätzlicher Koloskopien pro Person den gewonnenen Lebensjahren pro Person in Szenario „Erhöhte Teilnahme“ gegenübergestellt. Auf der Effizienzgrenze liegt neben kein Screening der iFOBT jedes Jahr im Alter ab 50 Jahren (iFOBT [1J ab 50]) und der iFOBT alle 2 Jahre im Alter ab 50 Jahren (iFOBT [2J, ab 50, REF]). Im Vergleich zu keinem Screening liegt das inkrementelle Verhältnis der aktuellen Referenzstrategie (iFOBT [2J, ab 50, REF]) bei 7 zusätzlichen Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr. Im Vergleich dazu (iFOBT [2J, ab 50, REF]) müssten bei einem jährlichen Screening ab 50 Jahren (iFOBT [1J ab 50]) 9 zusätzliche Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr erbracht werden. Im Vergleich zum Referenzfall (Abbildung 4) fehlt der iFOBT alle 2 Jahre im Alter ab 45 Jahren iFOBT (2J, ab 45). Daher sind die Verhältnisse zwischen den Analysen auch nicht direkt vergleichbar.

### ***Koloskopiebasierte Strategien***

Es folgt die Beschreibung zu den Schaden-Nutzen-Diagrammen zu den koloskopiebasierten Strategien. Die Diagramme finden sich in Abschnitt A6.7.1.

Abbildung 38 oben zeigt für alle koloskopiebasierten Screeningstrategien für Männer die Anzahl an zusätzlichen Koloskopien pro Person im Vergleich zu der Anzahl zusätzlicher vermiedener Darmkrebsfälle pro Person in Szenario „Erhöhte Teilnahme“. Auf der Effizienzgrenze liegen kein Screening, eine Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [15J, 50 und 65]), 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 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 14 zusätzlichen Koloskopien pro zusätzlich vermiedenem Darmkrebsfall. Das inkrementelle Verhältnis von einer Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 2 Koloskopien; Koloskopie [10J, 50 und 60, REF und Validierung]) im Vergleich zu einer Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [15J, 50 und 65]) beträgt 15 zusätzliche Koloskopien pro zusätzlich vermiedenem Darmkrebsfall. Im Vergleich hierzu (Koloskopie [10J, 50 und 60, REF und Validierung]) beträgt das inkrementelle Verhältnis von einer Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [10J, 50, 60 und 70]) 19 zusätzliche Koloskopien pro zusätzlich vermiedenem Darmkrebsfall. Die intensivste Strategie (Koloskopie [10J, 45, 55, 65 und 75]) hat gegenüber einer Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [10J, 50, 60 und 70]) ein inkrementelles Verhältnis von 34

zusätzlichen Koloskopien pro zusätzlich vermiedenem Darmkrebsfall. Im Vergleich zum Referenzfall (Abbildung 5) hat sich die Effizienzgrenze verändert. Eine Koloskopie [10J, 50 und 60, REF und Validierung]) liegt jetzt neu auf der Effizienzgrenze. Daher sind die Verhältnisse zwischen den Analysen auch nicht direkt vergleichbar.

In Abbildung 39 oben werden für die koloskopiebasierten Screeningstrategien für Männer die Anzahl zusätzlicher Koloskopien pro Person den gewonnenen Lebensjahren pro Person in Szenario „Erhöhte Teilnahme“ 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]), Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [10J, 45 und 55]) und eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 40 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [10J, 40, 50 und 60]). 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 gewonnenes Lebensjahr. Im Vergleich dazu (Koloskopie [10J, 50 und 60, REF und Validierung]) sind 7 zusätzliche Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr für eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [10J, 45 und 55]) zu erbringen. Bei einer Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 40 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [10J, 40, 50 und 60]) beträgt das inkrementelle Verhältnis 7 zusätzliche Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr im Vergleich zu einer Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [10J, 45 und 55]). Im Vergleich zum Referenzfall (Abbildung 6) hat sich die Effizienzgrenze verändert, indem 2 Strategien durch 2 andere ersetzt wurden (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] sind nun erweitert dominiert). Stattdessen befinden sich nun eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [10J, 45 und 55]) und eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 40 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [10J, 40, 50 und 60]) auf der Effizienzgrenze. Daher sind die Verhältnisse zwischen den Analysen auch nicht direkt vergleichbar.

In Abbildung 38 unten sind für alle koloskopiebasierten Screeningstrategien für Frauen die Anzahl zusätzlicher Koloskopien pro Person der Anzahl zusätzlicher vermiedener Darmkrebsfälle pro Person in Szenario „Erhöhte Teilnahme“ 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 18 zusätzlichen Koloskopien pro zusätzlich vermiedenem Darmkrebsfall. Im Vergleich dazu (Koloskopie [10J, 55 und 65, Validierung]) sind 33 zusätzliche Koloskopien pro zusätzlich vermiedenem Darmkrebsfall für eine weitere Koloskopie im 10-jährigem Intervall (Koloskopie [10J, 50, 60 und 70]) aufzuwenden. Bei der intensivsten Strategie mit 4 maximal möglichen Koloskopien im 10-jährigem Intervall (Koloskopie [10J, 45, 55, 65 und 75]) beträgt demgegenüber (Koloskopie [10J, 50, 60 und 70]) das inkrementelle Verhältnis 53 zusätzliche Koloskopien pro zusätzlich vermiedenem Darmkrebsfall. Im Vergleich zum Referenzfall (Abbildung 7) bleibt die Effizienzgrenze unverändert. Das Verhältnis ist niedriger als im Referenzfall.

In Abbildung 39 unten sind für alle koloskopiebasierten Screeningstrategien für Frauen die Anzahl zusätzlicher Koloskopien pro Person den gewonnenen Lebensjahren pro Person in Szenario „Erhöhte Teilnahme“ gegenübergestellt. Folgende Strategien liegen auf der Effizienzgrenze: kein Screening, eine Koloskopie [10J, 50 und 60, REF]), eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [10J, 45, 55 und 65]) und eine Koloskopie mit 4 maximal möglichen Koloskopien im 10-jährigem Intervall (Koloskopie [10J, 45, 55, 65 und 75]). Im Vergleich zu keinem Screening sind für mit der Referenzstrategie Koloskopie [10J, 50 und 60, REF]) 7 zusätzliche Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr verbunden. Im Vergleich dazu (Koloskopie [10J, 50 und 60, REF]) sind bei einer eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [10J, 45, 55 und 65]) 12 zusätzliche Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr aufzuwenden. Bei der intensivsten Strategie mit 4 maximal möglichen Koloskopien im 10-jährigem Intervall (Koloskopie [10J, 45, 55, 65 und 75]) beträgt demgegenüber (Koloskopie [10J, 45, 55 und 65]) das inkrementelle Verhältnis 32 zusätzliche Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr. Im Vergleich zum Referenzfall (Abbildung 8) fehlen eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 55 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [10J, 55 und 65, Validierung]), eine Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [15J, 50 und 65]) und eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [10J, 50, 60 und 70]), die erweitert dominiert sind. Ebenfalls fehlt eine Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 35 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [15J, 35, 50 und 65]), die absolut dominiert ist. Stattdessen ist eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [10J, 45, 55 und 65]) neu auf der Effizienzgrenze. Daher sind die Verhältnisse zwischen den Analysen auch nicht direkt vergleichbar.

## **A6.5.2 Deterministische Sensitivitätsanalysen zur Testgüte**

### **Auswirkungen auf ausgewählte Endpunkte**

Tabelle 29 und Tabelle 30 zeigen die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zur Auswirkung einer Variation der Testgüte auf ausgewählte Endpunkte. Die maximale relative Differenz für unerwünschte Ereignisse der Koloskopie im Vergleich zu den Ergebnissen der Referenzfallanalyse liegt bei den iFOBT-basierten Strategien bzw. bei den koloskopiebasierten

Strategien bei Männern bei 14 % bzw. bei 1 % und bei Frauen bei 10 % bzw. bei 1 %. Für positive Testergebnisse liegt die maximale relative Differenz unabhängig von der Richtung der Veränderung bei den iFOBT-basierten Strategien bzw. den koloskopiebasierten Strategien bei Männern bei 16 % bzw. bei 5 % und bei Frauen bei 11 % bzw. bei 5 %. Die relative Differenz beträgt bei Darmkrebstodesfällen bei den iFOBT-basierten Strategien bzw. den koloskopiebasierten Strategien bei Männern bei 21 % bzw. bei 15 % und bei Frauen 27 % bzw. bei 25 %. Damit hatte die Erhöhung oder Reduktion der Rate an richtig-positiven Fällen eine deutliche Auswirkung insbesondere auf die Darmkrebstodesfälle.

Tabelle 29: Sensitivitätsanalyse: Auswirkung der Variation der Testgüte auf ausgewählte Endpunkte (pro 1000 Männer) (mehrseitige Tabelle)

	Referenz- fall	UG (Rel. Diff.)	OG (Rel. Diff.)	Referenz- fall	UG (Rel. Diff.)	OG (Rel. Diff.)	Referenz- fall	UG (Rel. Diff.)	OG (Rel. Diff.)
<b>Strategie</b>	<b>Pro 1000 Personen</b>								
	<b>UE der Koloskopie</b>			<b>Positive Testergebnisse</b>			<b>Anzahl Darmkrebstodesfälle</b>		
kein Screening	0,42	0,42	0,42	0	0	0	55	55	55
<b>iFOBT (Screeningintervall, Alter)</b>									
<b>Prüfstrategien in Fragestellung 1 (inklusive Referenz- und Validierungsstrategie)</b>									
iFOBT (2J, ab 35)	3,81	3,67 (-0,04)	4,30 (+0,13)	1904	1825 (-0,04)	2159 (+0,13)	32	34 (+0,06)	26 (-0,19)
iFOBT (2J, ab 40)	3,53	3,38 (-0,04)	3,99 (+0,13)	1763	1683 (-0,05)	2004 (+0,14)	33	35 (+0,06)	27 (-0,18)
iFOBT (2J, ab 45)	3,24	3,10 (-0,04)	3,67 (+0,13)	1618	1537 (-0,05)	1842 (+0,14)	34	35 (+0,03)	27 (-0,21)
iFOBT (3J, ab 35)	2,86	2,78 (-0,03)	3,25 (+0,14)	1398	1346 (-0,04)	1616 (+0,16)	38	39 (+0,03)	32 (-0,16)
iFOBT (2J, ab 50, REF)	2,94	2,80 (-0,05)	3,33 (+0,13)	1465	1389 (-0,05)	1672 (+0,14)	35	36 (+0,03)	29 (-0,17)
iFOBT (50–54: 1J, ab 55: 2J; Validierung)	3,17	3,02 (-0,05)	3,59 (+0,13)	1581	1496 (-0,05)	1799 (+0,14)	34	35 (+0,03)	28 (-0,18)
<b>Ergänzende Prüfstrategie</b>									
iFOBT (1J, ab 50)	4,67	4,36 (-0,07)	5,17 (+0,11)	2356	2207 (-0,06)	2590 (+0,1)	26	27 (+0,04)	21 (-0,19)

Tabelle 29: Sensitivitätsanalyse: Auswirkung der Variation der Testgüte auf ausgewählte Endpunkte (pro 1000 Männer) (mehrseitige Tabelle)

	Referenz- fall	UG (Rel. Diff.)	OG (Rel. Diff.)	Referenz- fall	UG (Rel. Diff.)	OG (Rel. Diff.)	Referenz- fall	UG (Rel. Diff.)	OG (Rel. Diff.)
<b>Strategie</b>	<b>Pro 1000 Personen</b>								
	<b>UE der Koloskopie</b>			<b>Positive Testergebnisse</b>			<b>Anzahl Darmkrebstodesfälle</b>		
<b>Koloskopie (Screeningintervall, Alter)</b>									
<b>Prüfstrategien in Fragestellung 1 (inklusive Referenz- und Validierungsstrategie)</b>									
Koloskopie (10J, 40, 50 und 60)	6,62	6,61 (0)	6,63 (0)	491	470 (-0,04)	505 (+0,03)	18	20 (+0,11)	17 (-0,06)
Koloskopie (10J, 45 und 55)	4,70	4,69 (0)	4,71 (0)	380	361 (-0,05)	393 (+0,03)	26	27 (+0,04)	25 (-0,04)
Koloskopie (10J, 45, 55, 65 und 75)	7,59	7,58 (0)	7,59 (0)	689	664 (-0,04)	707 (+0,03)	11	12 (+0,09)	10 (-0,09)
Koloskopie (15J, 35, 50 und 65)	6,96	6,93 (0)	6,99 (0)	549	523 (-0,05)	568 (+0,03)	15	17 (+0,13)	14 (-0,07)
Koloskopie (15J, 40, 55 und 70)	6,72	6,68 (-0,01)	6,74 (0)	602	574 (-0,05)	622 (+0,03)	13	15 (+0,15)	12 (-0,08)
Koloskopie (10J, 50 und 60, REF und Validierung)	4,55	4,54 (0)	4,56 (0)	452	431 (-0,05)	467 (+0,03)	21	23 (+0,1)	20 (-0,05)
<b>Prüfstrategien in Fragestellung 2 (inklusive Referenz- und Validierungsstrategie)</b>									
Koloskopie (10J, 45, 55 und 65)	6,37	6,36 (0)	6,38 (0)	561	538 (-0,04)	576 (+0,03)	15	17 (+0,13)	14 (-0,07)

Tabelle 29: Sensitivitätsanalyse: Auswirkung der Variation der Testgüte auf ausgewählte Endpunkte (pro 1000 Männer) (mehrseitige Tabelle)

	Referenz- fall	UG (Rel. Diff.)	OG (Rel. Diff.)	Referenz- fall	UG (Rel. Diff.)	OG (Rel. Diff.)	Referenz- fall	UG (Rel. Diff.)	OG (Rel. Diff.)
<b>Strategie</b>	<b>Pro 1000 Personen</b>								
	<b>UE der Koloskopie</b>			<b>Positive Testergebnisse</b>			<b>Anzahl Darmkrebstodesfälle</b>		
Koloskopie (15J, 45 und 60)	4,91	4,88 (-0,01)	4,93 (0)	451	427 (-0,05)	468 (+0,04)	21	23 (+0,10)	20 (-0,05)
Koloskopie (15J, 45, 60 und 75)	6,33	6,30 (0)	6,36 (0)	630	601 (-0,05)	650 (+0,03)	14	16 (+0,14)	13 (-0,07)
Koloskopie (20J, 45 und 65)	4,78	4,74 (-0,01)	4,80 (0)	488	460 (-0,06)	508 (+0,04)	20	22 (+0,10)	18 (-0,10)
Koloskopie (10J, 50 und 60, REF und Validierung)	4,55	4,54 (0)	4,56 (0)	452	431 (-0,05)	467 (+0,03)	21	23 (+0,10)	20 (-0,05)
<b>Ergänzende Prüfstrategien</b>									
Koloskopie (10J, 50, 60 und 70)	6,01	6,00 (0)	6,01 (0)	611	587 (-0,04)	627 (+0,03)	14	15 (+0,07)	13 (-0,07)
Koloskopie (15J, 50 und 65)	4,76	4,73 (-0,01)	4,79 (+0,01)	510	484 (-0,05)	529 (+0,04)	19	20 (+0,05)	17 (-0,11)
Koloskopie (15J, 50, 65 und 80)	5,82	5,78 (-0,01)	5,85 (+0,01)	634	605 (-0,05)	654 (+0,03)	16	17 (+0,06)	14 (-0,13)
Rundungsfehler möglich a. iFOBt falsch-positiv									

Tabelle 29: Sensitivitätsanalyse: Auswirkung der Variation der Testgüte auf ausgewählte Endpunkte (pro 1000 Männer) (mehrseitige Tabelle)

	Referenz- fall	UG (Rel. Diff.)	OG (Rel. Diff.)	Referenz- fall	UG (Rel. Diff.)	OG (Rel. Diff.)	Referenz- fall	UG (Rel. Diff.)	OG (Rel. Diff.)
<b>Strategie</b>	<b>Pro 1000 Personen</b>								
	<b>UE der Koloskopie</b>			<b>Positive Testergebnisse</b>			<b>Anzahl Darmkrebstodesfälle</b>		
iFOBT: immunologischer Stuhltest auf okkultes Blut; J: Jahre, OG: oberer Wert; REF: Referenzstrategie; UE: unerwünschte Ereignisse; UG: unterer Wert									

Tabelle 30: Sensitivitätsanalyse: Auswirkung der Variation der Testgüte auf ausgewählte Endpunkte (pro 1000 Frauen) (mehrseitige Tabelle)

	Refe- renzfall	UG (Rel. Diff.)	OG (Rel. Diff.)	Refe- renzfall	UG (Rel. Diff.)	OG (Rel. Diff.)	Refe- renzfall	UG (Rel. Diff.)	OG (Rel. Diff.)
<b>Strategie</b>	<b>Pro 1000 Personen</b>								
	<b>UE der Koloskopie</b>			<b>Positive Testergebnisse</b>			<b>Anzahl Darmkrebstodesfälle</b>		
Kein Screening	0,29	0,29	0,29	0	0	0	31	31	31
<b>iFOBT (Screeningintervall, Alter)</b>									
<b>Prüfstrategien in Fragestellung 1 (inklusive Referenz- und Validierungsstrategie)</b>									
iFOBT (2J, ab 35)	3,81	3,47 (-0,09)	4,14 (+0,09)	1904	1736 (-0,09)	2077 (+0,09)	15	16 (+0,07)	11 (-0,27)
iFOBT (2J, ab 40)	3,53	3,19 (-0,10)	3,85 (+0,09)	1763	1598 (-0,09)	1929 (+0,09)	15	16 (+0,07)	11 (-0,27)
iFOBT (2J, ab 45)	3,24	2,92 (-0,10)	3,54 (+0,09)	1618	1460 (-0,10)	1777 (+0,10)	15	16 (+0,07)	11 (-0,27)
iFOBT (3J, ab 35)	2,86	2,61 (-0,09)	3,10 (+0,08)	1398	1283 (-0,08)	1547 (+0,11)	18	19 (+0,06)	14 (-0,22)
iFOBT (2J, ab 50, REF)	2,94	2,64 (-0,10)	3,22 (+0,10)	1465	1320 (-0,10)	1619 (+0,11)	16	17 (+0,06)	12 (-0,25)
iFOBT (50–54: 1J, ab 55: 2J; Validierung)	3,17	2,84 (-0,10)	3,47 (+0,09)	1581	1419 (-0,10)	1737 (+0,10)	15	16 (+0,07)	12 (-0,20)
<b>Ergänzende Prüfstrategie</b>									
iFOBT (1J, ab 50)	4,67	4,18 (-0,10)	5,15 (+0,10)	2356	2106 (-0,11)	2563 (+0,09)	10	11 (+0,10)	8 (-0,20)
<b>Koloskopie (Screeningintervall, Alter)</b>									
<b>Prüfstrategien in Fragestellung 1 (inklusive Referenz- und Validierungsstrategie)</b>									
Koloskopie (10J, 40, 50 und 60)	6,64	6,63 (0)	6,64 (0)	392	378 (-0,04)	403 (+0,03)	9	10 (+0,11)	8 (-0,11)

Tabelle 30: Sensitivitätsanalyse: Auswirkung der Variation der Testgüte auf ausgewählte Endpunkte (pro 1000 Frauen) (mehrsseitige Tabelle)

	Refe- renzfall	UG (Rel. Diff.)	OG (Rel. Diff.)	Refe- renzfall	UG (Rel. Diff.)	OG (Rel. Diff.)	Refe- renzfall	UG (Rel. Diff.)	OG (Rel. Diff.)
<b>Strategie</b>	<b>Pro 1000 Personen</b>								
	<b>UE der Koloskopie</b>			<b>Positive Testergebnisse</b>			<b>Anzahl Darmkrebstodesfälle</b>		
Koloskopie (10J, 45 und 55)	4,65	4,64 (0)	4,65 (0)	308	295 (-0,04)	318 (+0,03)	12	14 (+0,17)	12 (0)
Koloskopie (10J, 45, 55, 65 und 75)	8,06	8,06 (0)	8,06 (0)	573	556 (-0,03)	586 (+0,02)	4	5 (+0,25)	3 (-0,25)
Koloskopie (15J, 35, 50 und 65)	7,02	6,99 (0)	7,04 (0)	442	424 (-0,04)	456 (+0,03)	7	8 (+0,14)	6 (-0,14)
Koloskopie (15J, 40, 55 und 70)	6,91	6,88 (0)	6,93 (0)	495	475 (-0,04)	509 (+0,03)	6	7 (+0,17)	5 (-0,17)
Koloskopie (10J, 50 und 60, REF)	4,55	4,55 (0)	4,56 (0)	368	353 (-0,04)	379 (+0,03)	10	11 (+0,10)	9 (-0,10)
Koloskopie (10J, 55 und 65, Validierung)	4,43	4,43 (0)	4,43 (0)	415	398 (-0,04)	426 (+0,03)	8	9 (+0,13)	8 (0)
<b>Prüfstrategien in Fragestellung 2 (inklusive Referenz- und Validierungsstrategie)</b>									
Koloskopie (10J, 45, 55 und 65)	6,50	6,49 (0)	6,50 (0)	453	437 (-0,04)	464 (+0,02)	7	8 (+0,14)	6 (-0,14)
Koloskopie (15J, 45 und 60)	4,89	4,86 (-0,01)	4,90 (0)	364	347 (-0,05)	377 (+0,04)	10	11 (+0,10)	9 (-0,10)

Tabelle 30: Sensitivitätsanalyse: Auswirkung der Variation der Testgüte auf ausgewählte Endpunkte (pro 1000 Frauen) (mehrseitige Tabelle)

	Refe- renzfall	UG (Rel. Diff.)	OG (Rel. Diff.)	Refe- renzfall	UG (Rel. Diff.)	OG (Rel. Diff.)	Refe- renzfall	UG (Rel. Diff.)	OG (Rel. Diff.)
<b>Strategie</b>	<b>Pro 1000 Personen</b>								
	<b>UE der Koloskopie</b>			<b>Positive Testergebnisse</b>			<b>Anzahl Darmkrebstodesfälle</b>		
Koloskopie (15J, 45, 60 und 75)	6,69	6,66 (0)	6,71 (0)	534	513 (-0,04)	549 (+0,03)	5	6 (+0,20)	5 (0)
Koloskopie (20J, 45 und 65)	4,84	4,81 (-0,01)	4,86 (0)	403	383 (-0,05)	419 (+0,04)	9	10 (+0,11)	8 (-0,11)
Koloskopie (10J, 50 und 60, REF)	4,55	4,55 (0)	4,56 (0)	368	353 (-0,04)	379 (+0,03)	10	11 (+0,10)	9 (-0,10)
Koloskopie (10J, 55 und 65, Validierung)	4,43	4,43 (0)	4,43 (0)	415	398 (-0,04)	426 (+0,03)	8	9 (+0,13)	8
<b>Ergänzende Prüfstrategien</b>									
Koloskopie (10J, 50, 60 und 70)	6,28	6,28 (0)	6,29 (0)	504	488 (-0,03)	516 (+0,02)	5	6 (+0,20)	5 (0)
Koloskopie (15J, 50 und 65)	4,85	4,82 (-0,01)	4,86 (0)	420	401 (-0,05)	434 (+0,03)	8	9 (+0,13)	8 (0)
Koloskopie (15J, 50, 65 und 80)	6,32	6,28 (-0,01)	6,34 (0)	550	528 (-0,04)	564 (+0,03)	6	7 (+0,17)	6 (0)
Rundungsfehler möglich a. iFOBt falsch-positiv									

Tabelle 30: Sensitivitätsanalyse: Auswirkung der Variation der Testgüte auf ausgewählte Endpunkte (pro 1000 Frauen) (mehrseitige Tabelle)

	Refe- renzfall	UG (Rel. Diff.)	OG (Rel. Diff.)	Refe- renzfall	UG (Rel. Diff.)	OG (Rel. Diff.)	Refe- renzfall	UG (Rel. Diff.)	OG (Rel. Diff.)
<b>Strategie</b>	<b>Pro 1000 Personen</b>								
	<b>UE der Koloskopie</b>			<b>Positive Testergebnisse</b>			<b>Anzahl Darmkrebstodesfälle</b>		
iFOBT: immunologischer Stuhltest auf okkultes Blut; J: Jahre, OG: oberer Wert; REF: Referenzstrategie; UE: unerwünschte Ereignisse; UG: unterer Wert									

## **Auswirkungen auf Abwägungsmaße**

### ***iFOBT-basierte Strategien im Rahmen der deterministischen Sensitivitätsanalyse (Testgüte)***

Die Variation der Testgüte zeigte relativ geringe Auswirkungen auf die inkrementellen Verhältnisse aus zusätzlichen Koloskopien für 1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall (Abbildung 41) bei Männern und Frauen. Das Ranking der Strategien blieb im Vergleich zur Referenzfallanalyse in Bezug auf vermiedene Darmkrebsfälle bei Männern unter Verwendung des unteren Werts und bei Frauen unter Verwendung des unteren und oberen Werts unverändert und die inkrementellen Verhältnisse aus zusätzlichen Koloskopien pro vermiedenen Darmkrebsfall der einzelnen nicht dominierten Strategien auf der Effizienzgrenze veränderten sich nur in geringem Ausmaß (beim unteren Wert bei Männern und bei Frauen etwas geringer). Bei Variation der Testgüte gemäß der Obergrenze bei Männern liegt die Referenzstrategie iFOBT alle 2 Jahre, ab 50 Jahren (iFOBT [2J, ab 50, REF]) im Vergleich zur Referenzfallanalyse zusätzlich auf der Effizienzgrenze.

Das Ranking der Strategien veränderte sich bei Männern insofern, dass der iFOBT alle 2 Jahre, ab 35 Jahren (iFOBT [2J, ab 35]) bei Verwendung des unteren Werts nicht mehr auf der Effizienzgrenze liegt (erweitert dominiert), und bei Verwendung des oberen Werts der iFOBT alle 2 Jahre, ab 50 Jahren (iFOBT [2J, ab 50, REF]; absolut dominiert) und iFOBT alle 2 Jahre, ab 45 Jahren (iFOBT [2J, ab 45]; erweitert dominiert) nicht mehr auf der Effizienzgrenze liegen, aber dafür der iFOBT alle 3 Jahre, ab 35 Jahren (iFOBT [3J, ab 35]) neu auf der Effizienzgrenze liegt. Dementsprechend sind die Verhältnisse auch nicht direkt mit dem Referenzfall vergleichbar. Das Ranking der Strategien veränderte sich bei Frauen in Bezug auf die inkrementellen Verhältnisse aus zusätzlichen Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr für Strategien auf der Effizienzgrenze im Vergleich zur Referenzfallanalyse bei Variation des unteren Werts der Testgüte dahingehend, dass die Strategie iFOBT alle 2 Jahre, ab 45 Jahren (iFOBT [2J, ab 45]) nicht mehr auf der Effizienzgrenze liegt (erweitert dominiert). Bei Variation des oberen Werts der Testgüte liegt im Vergleich zur Referenzfallanalyse zusätzlich die Strategie iFOBT alle 2 Jahre, ab 35 Jahren (iFOBT [2J, ab 35]) auf der Effizienzgrenze. Dementsprechend sind die Verhältnisse auch nicht direkt mit dem Referenzfall vergleichbar. Da die absoluten Effekte geringer sind, kann angenommen werden, dass die Auswirkungen der Variation der Testgüte in Szenarien mit geringerer Teilnahmewahrscheinlichkeit tendenziell noch schwächer ausgefallen wären.

Die Schaden-Nutzen-Diagramme zu den iFOBT-basierten Strategien im Rahmen der deterministischen Sensitivitätsanalysen zur Testgüte jeweils als unterer und oberer Wert sind in Abschnitt A6.5.2 zu finden.

### ***Koloskopiebasierte Strategien im Rahmen der deterministischen Sensitivitätsanalyse (Testgüte)***

Für die Screeningstrategien bei Männern blieb das Ranking der Strategien sowohl für die Analyse mit dem unteren als auch oberen Wert unverändert im Vergleich zur Referenzfallanalyse und die inkrementellen Verhältnisse in zusätzlichen Koloskopien pro vermiedenem Darmkrebsfall der einzelnen nicht dominierten Strategien auf der Effizienzgrenze veränderten sich im unterschiedlichen Ausmaß (unterer Wert: teils etwas niedriger, teils etwas höher; oberer Wert: höher). Die Variation der Testgüte für die koloskopiebasierten Strategien bei Frauen zeigte geringe Auswirkungen auf die inkrementellen Verhältnisse bezogen auf zusätzlichen Koloskopien für 1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall (Abbildung 45). Das Ranking der Strategien blieb bei Frauen im Vergleich zur Referenzfallanalyse in Bezug auf vermiedene Darmkrebsfälle unverändert und die inkrementellen Verhältnisse aus zusätzlichen Koloskopien pro vermiedenem Darmkrebsfall der einzelnen nicht dominierten Strategien auf der Effizienzgrenze veränderten sich im unterschiedlichen Ausmaß (unterer Wert: etwas niedriger, oberer Wert: höher).

Beim Ranking der koloskopiebasierten Strategien veränderte sich bei Männern bei Verwendung des unteren Werts insofern, dass im Vergleich zum Referenzfall eine Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [15J, 45 und 60]) nicht mehr auf der Effizienzgrenze liegt (erweitert dominiert) und zusätzlich die Koloskopie alle 10 Jahre im Alter ab 45 Jahren, maximal 4 Koloskopien (Koloskopie [10J, 45, 55, 65 und 75]) auf der Effizienzgrenze ist. Daher sind die Verhältnisse nicht direkt vergleichbar. Das Ranking bei Variation des oberen Werts der Testgüte veränderte sich im Vergleich zur Referenzfallanalyse nicht. Die inkrementellen Verhältnisse aus zusätzlichen Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr der einzelnen nicht dominierten Strategien auf der Effizienzgrenzenlinie veränderten sich nur in sehr geringem Ausmaß (etwas niedriger). Bei Variation des unteren Werts der Testgüte veränderte sich bei Frauen das Ranking der Strategien in Bezug auf die inkrementellen Verhältnisse gemessen in zusätzlichen Koloskopien pro gewonnenem Lebensjahr für Strategien auf der Effizienzgrenze im Vergleich zur Referenzfallanalyse insofern, dass die Strategie Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 50 Jahren, maximal 2 Koloskopien (Koloskopie [15J, 50 und 65]) und eine Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 35 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [15J, 35, 50 und 65]) nicht mehr auf der Effizienzgrenze liegen. Daher sind die Verhältnisse nicht direkt vergleichbar. Bei Variation des oberen Werts der Testgüte veränderte sich das Ranking der Strategien in Bezug auf inkrementellen Verhältnisse aus zusätzlichen Koloskopien pro gewonnenem Lebensjahr für Strategien auf der Effizienzgrenze im Vergleich zur Referenzfallanalyse insofern, dass eine Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 35 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [15J, 35, 50 und 65]) nicht mehr auf der Effizienzgrenze liegt (absolut dominiert), dafür aber neu die Strategie Koloskopie alle 15 Jahre im Alter ab 40 Jahren, maximal 3 Koloskopien (Koloskopie [15J, 40, 55 und 70]). Daher sind die Verhältnisse nicht direkt vergleichbar.

Die Schaden-Nutzen-Diagramme zu den koloskopiebasierten Strategien im Rahmen der deterministischen Sensitivitätsanalysen zur Testgüte jeweils als unterer und oberer Wert sind in Abschnitt A6.5.2 zu finden.

Zusammenfassend folgt eine tabellarische Übersicht zu den Auswirkungen der Variation auf die Abwägungsmaße inklusive der Ergebnisse des Referenzfalls (siehe Tabelle 31 und Tabelle 32).

Tabelle 31: Deterministische Sensitivitätsanalyse: Auswirkung der Variation der Testgüte für Männer (mehreseitige Tabelle)

Strategie	Testgüte (Referenzfall)		Testgüte (unterer Wert)		Testgüte (oberer Wert)	
	Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für ...					
	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr
<b>iFOBT (Screeningintervall, Alter)</b>						
<b>Prüfstrategien in Fragestellung 1 (inklusive Referenz- und Validierungsstrategie)</b>						
iFOBT (2J, ab 35)	–	8 ggü. iFOBT (2J, ab 45)	–	–	–	7 ggü. 3J, ab 35
iFOBT (2J, ab 40)	–	–	–	–	–	–
iFOBT (2J, ab 45)	–	6 ggü. 2J, ab 50, REF	–	7 ggü. 2J, ab 50, REF	–	–
iFOBT (3J, ab 35)	–	–	–	–	–	5 ggü. kein Screening
iFOBT (2J, ab 50, REF)	–	6 ggü. kein Screening	–	6 ggü. kein Screening	25 ggü. kein Screening	–
iFOBT (50–54: 1J, ab 55: 2J, Validierung)	–	–	–	–	–	–
iFOBT (1J, ab 50)	31 ggü. kein Screening	12 ggü. iFOBT (2J, ab 35)	27 ggü. kein Screening	8 ggü. 2J, ab 45	26 ggü. 2J, ab 50, REF	26 ggü. 2J, ab 35
<b>Koloskopie (Screeningintervall, Alter)</b>						
<b>Prüfstrategien in Fragestellung 1 (inklusive Referenz- und Validierungsstrategie)</b>						
Koloskopie (10J, 40, 50 und 60)	–	–	–	–	–	–
Koloskopie (10J, 45 und 55)	–	–	–	–	–	–
Koloskopie (10J, 45, 55, 65 und 75)	67 ggü. Koloskopie (10J, 50, 60 und 70)	–	67 ggü. 10J, 50, 60 und 70	1086 ggü. 15J, 35, 50 und 65	68 ggü. 10J, 50, 60 und 70	–

Tabelle 31: Deterministische Sensitivitätsanalyse: Auswirkung der Variation der Testgüte für Männer (mehrseitige Tabelle)

Strategie	Testgüte (Referenzfall)		Testgüte (unterer Wert)		Testgüte (oberer Wert)	
	Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für ...					
	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr
Koloskopie (15J, 35, 50 und 65)	–	11 ggü. Koloskopie (15J, 45 und 60)	–	12 ggü. 10J, 50 und 60, REF und Validierung	–	11 ggü. 15J, 45 und 60
Koloskopie (15J, 40, 55 und 70)	–	–	–	–	–	–
Koloskopie (10J, 50 und 60, REF und Validierung)	–	5 ggü. kein Screening	–	5 ggü. kein Screening	–	5 ggü. kein Screening
<b>Prüfstrategien in Fragestellung 2 (inklusive Referenz- und Validierungsstrategie)</b>						
Koloskopie (10J, 45, 55 und 65)	–	–	–	–	–	–
Koloskopie (15J, 45 und 60)	–	10 ggü. . 10J, 50 und 60,REF	–	–	–	9 ggü. 10J, 50 und 60, REF und Validierung
Koloskopie (15J, 45, 60 und 75)	–	–	–	–	–	–
Koloskopie (20J, 45 und 65)	–	–	–	–	–	–
Koloskopie (10J, 50 und 60, REF und Validierung)	–	5 ggü. kein Screening	–	5 ggü. kein Screening	–	5 ggü. kein Screening

Tabelle 31: Deterministische Sensitivitätsanalyse: Auswirkung der Variation der Testgüte für Männer (mehrseitige Tabelle)

Strategie	Testgüte (Referenzfall)		Testgüte (unterer Wert)		Testgüte (oberer Wert)	
	Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für ...					
	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr
<b>Ergänzende Prüfstrategien</b>						
Koloskopie (10J, 50, 60 und 70)	32 ggü. 15J, 50 und 65	–	31 ggü. 15J, 50 und 65	–	34 ggü. 15J, 50 und 65	–
Koloskopie (15J, 50 und 65)	16 ggü. kein Screening	–	17 ggü. kein Screening	–	15 ggü. kein Screening	–
Koloskopie (15J, 50, 65 und 80)	–	–	–	–	–	–
Rundungsfehler möglich iFOBT: immunologischer Stuhltest auf okkultes Blut; J: Jahre, REF: Referenzstrategie						

Tabelle 32: Deterministische Sensitivitätsanalyse: Auswirkung der Variation der Testgüte für Frauen (mehrseitige Tabelle)

Strategie	Testgüte (Referenzfall)		Testgüte (unterer Wert)		Testgüte (oberer Wert)	
	Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für ...					
	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr
<b>iFOBT (Screeningintervall, Alter)</b>						
<b>Prüfstrategien in Fragestellung 1 (inklusive Referenz- und Validierungsstrategie)</b>						
iFOBT (2J, ab 35)	–	–	–	–	–	19 ggü. 2J, ab 45
iFOBT (2J, ab 40)	–	–	–	–	–	–
iFOBT (2J, ab 45)	–	12 ggü. 2J, ab 50, REF	–	–	–	11 ggü. 2J, ab 50, REF
iFOBT (3J, ab 35)	–	–	–	–	–	–
iFOBT (2J, ab 50, REF)	–	7 ggü. kein Screening	–	8 ggü. kein Screening	35 ggü. kein Screening	7 ggü. kein Screening
iFOBT (50–54: 1J, ab 55: 2J, Validierung)	–	–	–	–	–	–
iFOBT (1J, ab 50)	43 ggü. kein Screening	16 ggü. iFOBT (2J, ab 45)	37 ggü. kein Screening	12 ggü. 2J, ab 50, REF	36 ggü. 2J, ab 50, REF	23 ggü. 2J, ab 35
<b>Koloskopie (Screeningintervall, Alter)</b>						
<b>Prüfstrategien in Fragestellung 1 (inklusive Referenz- und Validierungsstrategie)</b>						
Koloskopie (10J, 40, 50 und 60)	–	–	–	–	–	–
Koloskopie (10J, 45 und 55)	–	–	–	–	–	–
Koloskopie (10J, 45, 55, 65 und 75)	128 ggü. Koloskopie (10J, 50, 60 und 70)	63 ggü. Koloskopie (15J, 35, 50 und 65)	126 ggü. 10J, 50, 60 und 70	–	130 ggü. 10J, 50, 60 und 70	52 ggü. 15J, 40, 55 und 70

Tabelle 32: Deterministische Sensitivitätsanalyse: Auswirkung der Variation der Testgüte für Frauen (mehreseitige Tabelle)

Strategie	Testgüte (Referenzfall)		Testgüte (unterer Wert)		Testgüte (oberer Wert)	
	Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für ...					
	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr
Koloskopie (15J, 35, 50 und 65)	–	29 ggü. Koloskopie (10J, 50, 60 und 70)	–	–	–	–
Koloskopie (15J, 40, 55 und 70)	–	–	–	–	–	33 ggü. 10J, 50, 60 und 70
Koloskopie (10J, 50 und 60, REF)	–	19 ggü. Koloskopie (10J, 55 und 65, Validierung)	–	19 ggü. 10J, 55 und 65, Validierung	–	19 ggü. 10J, 55 und 65, Validierung
Koloskopie (10J, 55 und 65, Validierung)	20 ggü. kein Screening	8 ggü. kein Screening	21 ggü. Kein Screening	8 ggü. Kein Screening	20 ggü. kein Screening	8 ggü. kein Screening
<b>Prüfstrategien in Fragestellung 2 (inklusive Referenz- und Validierungsstrategie)</b>						
Koloskopie (10J, 45, 55 und 65)	–	–	–	42 ggü. 10J, 50, 60 und 70	–	–
Koloskopie (15J, 45 und 60)	–	–	–	–	–	–
Koloskopie (15J, 45, 60 und 75)	–	–	–	–	–	–
Koloskopie (20J, 45 und 65)	–	–	–	–	–	–
Koloskopie (10J, 50 und 60, REF)	–	19 ggü. Koloskopie (10J, 55 und 65, Validierung)	–	–	–	–
Koloskopie (10J, 55 und 65, Validierung)	20 ggü. kein Screening	8 ggü. kein Screening	21 ggü. kein Screening	8 ggü. kein Screening	20 ggü. kein Screening	8 ggü. kein Screening

Tabelle 32: Deterministische Sensitivitätsanalyse: Auswirkung der Variation der Testgüte für Frauen (mehrseitige Tabelle)

Strategie	Testgüte (Referenzfall)		Testgüte (unterer Wert)		Testgüte (oberer Wert)	
	Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für ...					
	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr
<b>Ergänzende Prüfstrategien</b>						
Koloskopie (10J, 50, 60 und 70)	68 ggü. Koloskopie (10J, 55 und 65, Validierung)	23 ggü. Koloskopie (15J, 50 und 65)	66 ggü. 10J, 55 und 65, Validierung	23 ggü. 10J, 50 und 60, REF	69 ggü. 10J, 55 und 65, Validierung	25 ggü. 15J, 50 und 65
Koloskopie (15J, 50 und 65)	–	22 ggü. REF	–	–	–	19 ggü. 10J, 50 und 60, REF
Koloskopie (15J, 50, 65 und 80)	–	–	–	–	–	–
Rundungsfehler möglich iFOBT: immunologischer Stuhltest auf okkultes Blut; J: Jahre, REF: Referenzstrategie						

## A6.6 Zusammenfassende Übersicht zu Teilnahme-Szenarien

Tabelle 33: Teilnahme-Szenarien Männer (mehreseitige Tabelle)

Strategie	Referenzfall (perfekte Teilnahme)		Derzeitige Teilnahme (Basisfall 1 und 2)		Erhöhte Teilnahme (Sensitivitätsanalyse)	
	Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für ... <sup>a</sup>					
	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr
Referenzfall	Referenzfall	UG; M; OG	UG; M; OG	UG; M; OG	UG; M; OG	UG; M; OG
<b>iFOBT (Screeningintervall, Alter)</b>						
<b>Prüfstrategien in Fragestellung 1 (inklusive Referenz- und Validierungsstrategie)</b>						
iFOBT (2J, ab 35)	–	9 ggü. 2J, ab 45	–	–	–	–
iFOBT (2J, ab 40)	–	–	–	–	–	–
iFOBT (2J, ab 45)	–	7 ggü. 2J, ab 50, REF	–	<b>Basisfall 1</b> OG: 6 ggü. 2J, ab 50, REF	–	–
iFOBT (3J, ab 35)	–	–	–	–	–	–
iFOBT (2J, ab 50, REF)	–	6 ggü. kein Screening	–	<b>Basisfall 1</b> UG: 6 ggü. kein Screening; M: 6 ggü. kein Screening; OG: 6 ggü. kein Screening <b>Basisfall 2</b> OG: 6 ggü. kein Screening <sup>a</sup>	–	UG: 6 ggü. kein Screening; M: 6 ggü. kein Screening; OG: 6 ggü. kein Screening

Tabelle 33: Teilnahme-Szenarien Männer (mehreseitige Tabelle)

Strategie	Referenzfall (perfekte Teilnahme)		Derzeitige Teilnahme (Basisfall 1 und 2)		Erhöhte Teilnahme (Sensitivitätsanalyse)	
	Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für ... <sup>a</sup>					
	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr
	Referenzfall	Referenzfall	UG; M; OG	UG; M; OG	UG; M; OG	UG; M; OG
iFOBT (50–54: 1J, ab 55: 2J, Validierung)	–	–	–	<b>Basisfall 1</b> M: 6 ggü. 2J, ab 50; REF  <b>Basisfall 2</b> UG:5 ggü. kein Screening; M: 5 ggü. kein Screening; OG: 6 ggü. 2J, ab 50; REF	–	UG: 6 ggü. 2J, ab 50; REF; M: 6 ggü. 2 J, ab 50; REF; OG: 7 ggü. 2J, ab 50; REF

Tabelle 33: Teilnahme-Szenarien Männer (mehreseitige Tabelle)

Strategie	Referenzfall (perfekte Teilnahme)		Derzeitige Teilnahme (Basisfall 1 und 2)		Erhöhte Teilnahme (Sensitivitätsanalyse)	
	Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für ... <sup>a</sup>					
	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr
	Referenzfall	Referenzfall	UG; M; OG	UG; M; OG	UG; M; OG	UG; M; OG
<b>Ergänzende Prüfstrategie</b>						
iFOBT (1J, ab 50)	31 ggü. kein Screening	12 ggü. 2J, ab 35	<b>Basisfall 1</b> UG: 35 ggü. kein Screening; M: 34 ggü. kein Screening; OG: 34 ggü. kein Screening  <b>Basisfall 2</b> UG: 34 ggü. kein Screening; M: 34 ggü. kein Screening; OG: 34 ggü. kein Screening	<b>Basisfall 1</b> UG: 5 ggü. kein Screening; M: 6 ggü. 50–54: 1J, ab 55, Validierung; OG: 6 ggü. 2J, ab 45  <b>Basisfall 2</b> UG: 6 ggü. 50–54: 1J, ab 55: 2J, Validierung; M: 6 ggü. 50–54: 1J, ab 55: 2J, Validierung; OG: 6 ggü. 50–54: 1J, ab 55: 2J, Validierung	UG: 33 ggü. kein Screening; M: 32 ggü. kein Screening; OG: 32 ggü. kein Screening	UG: 6 ggü. 50–54: 1J, ab 55: 2J, Validierung; M: 7 ggü. 50–54: 1J, ab 55: 2J, Validierung; OG: 8 ggü. 50–54: 1J, ab 55: 2J, Validierung

Tabelle 33: Teilnahme-Szenarien Männer (mehreseitige Tabelle)

Strategie	Referenzfall (perfekte Teilnahme)		Derzeitige Teilnahme (Basisfall 1 und 2)		Erhöhte Teilnahme (Sensitivitätsanalyse)	
	Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für ... <sup>a</sup>					
	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr
	Referenzfall	Referenzfall	UG; M; OG	UG; M; OG	UG; M; OG	UG; M; OG
<b>Koloskopie (Screeningintervall, Alter)</b>						
<b>Prüfstrategien in Fragestellung 1 (inklusive Referenz- und Validierungsstrategie)</b>						
Koloskopie (10J, 40, 50 und 60)	–	–	–	<b>Basisfall 2</b> UG: 5 ggü. 10J, 45 und 55; M: 6 ggü. 10J, 45 und 55; OG: 7 ggü. 10J, 45 und 55	–	UG: 6 ggü. 10J, 45 und 55; M: 7 ggü. 10J, 45 und 55; OG: 9 ggü. 10J, 45 und 55
Koloskopie (10J, 45 und 55)	–	–	–	<b>Basisfall 2</b> UG: 5 ggü. 10J, 50 und 60, REF und Validierung; M: 5 ggü. 10J, 50 und 60, REF und Validierung; OG: 6 ggü. 10J, 50 und 60, REF und Validierung	–	UG: 6 ggü. 10J, 50 und 60, REF und Validierung; M: 7 ggü. 10J, 50 und 60, REF und Validierung; OG: 7 ggü. 10J, 50 und 60, REF und Validierung

Tabelle 33: Teilnahme-Szenarien Männer (mehreseitige Tabelle)

Strategie	Referenzfall (perfekte Teilnahme)		Derzeitige Teilnahme (Basisfall 1 und 2)		Erhöhte Teilnahme (Sensitivitätsanalyse)	
	Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für ... <sup>a</sup>					
	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr
Referenzfall	Referenzfall	UG; M; OG	UG; M; OG	UG; M; OG	UG; M; OG	
Koloskopie (10J, 45, 55, 65 und 75)	68 ggü. 10J, 50, 60 und 70	–	<b>Basisfall 1</b> UG: 22 ggü. 10J, 50, 60 und 70; M: 26 ggü. 10J, 50, 60 und 70; OG: 30 ggü. 10J, 50, 60 und 70 <b>Basisfall 2</b> UG: 21 ggü. 10J, 50, 60 und 70; M: 25 ggü. 10J, 50, 60 und 70; OG: 29 ggü. 10J, 50, 60 und 70	<b>Basisfall 1</b> UG: 7 ggü. 10J, 50, 60 und 70; M: 9 ggü. 10J, 50, 60 und 70; OG: 10 ggü. 10J, 45, 55 und 65 <b>Basisfall 2</b> UG: 41 ggü. 10J, 40, 50 und 60; M: 120 ggü. 10J, 50, 60 und 70 <sup>a</sup>	UG: 27 ggü. 10J, 50, 60 und 70; M: 34 ggü. 10J, 50, 60 und 70; OG: 42 ggü. 10J, 50, 60 und 70	UG: 310 ggü. 10J, 40, 50 und 60 <sup>a</sup>
Koloskopie (15J, 35, 50 und 65)	–	6 ggü. 15J, 45 und 60	–	–	–	–
Koloskopie (15J, 40, 55 und 70)	–	–	–	–	–	–

Tabelle 33: Teilnahme-Szenarien Männer (mehreseitige Tabelle)

Strategie	Referenzfall (perfekte Teilnahme)		Derzeitige Teilnahme (Basisfall 1 und 2)		Erhöhte Teilnahme (Sensitivitätsanalyse)	
	Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für ... <sup>a</sup>					
	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr
	Referenzfall	Referenzfall	UG; M; OG	UG; M; OG	UG; M; OG	UG; M; OG
Koloskopie (10J, 50 und 60, REF und Validierung)	–	5 ggü. kein Screening	<b>Basisfall 2</b> UG: 12 ggü. kein Screening; M: 13 ggü. kein Screening; OG: 13 ggü. 15J, 50 und 65	<b>Basisfall 1</b> UG: 4 ggü. kein Screening; M: 4 ggü. kein Screening; OG: 4 ggü. kein Screening <b>Basisfall 2</b> UG: 4 ggü. kein Screening; M: 4 ggü. kein Screening; OG: 5 ggü. kein Screening	UG: 13 ggü. Kein Screening; M: 15 ggü. 15J, 50 und 65; OG: 17 ggü. 15J, 50 und 65	UG: 5 ggü. kein Screening; M: 5 ggü. kein Screening; OG 5 ggü. kein Screening
<b>Prüfstrategien in Fragestellung 2 (inklusive Referenz- und Validierungsstrategie)</b>						
Koloskopie (10J, 45, 55 und 65)	–	–	–	<b>Basisfall 1</b> OG: 6 ggü. 10J, 50 und 60, REF und Validierung	–	–
Koloskopie (15J, 45 und 60)	–	5 ggü. 10J, 50 und 60, REF und Validierung	–	–	–	–
Koloskopie (15J, 45, 60 und 75)	–	–	–	–	–	–

Tabelle 33: Teilnahme-Szenarien Männer (mehreseitige Tabelle)

Strategie	Referenzfall (perfekte Teilnahme)		Derzeitige Teilnahme (Basisfall 1 und 2)		Erhöhte Teilnahme (Sensitivitätsanalyse)	
	Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für ... <sup>a</sup>					
	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr
Referenzfall	Referenzfall	UG; M; OG	UG; M; OG	UG; M; OG	UG; M; OG	
Koloskopie (20J, 45 und 65)	–	–	–	–	–	–
Koloskopie (10J, 50 und 60, REF und Validierung)		5 ggü. kein Screening	<b>Basisfall 2</b> UG: 12 ggü. kein Screening; M: 13 ggü. kein Screening; OG: 13 ggü. 15J, 50 und 65	<b>Basisfall 1</b> UG: 4 ggü. kein Screening; M: 4 ggü. kein Screening; OG: 4 ggü. kein Screening <b>Basisfall 2</b> UG: 4 ggü. kein Screening; M: 4 ggü. kein Screening; OG: 5 ggü. kein Screening	UG: 13 ggü. kein Screening; M: 15 ggü. 15J, 50 und 65; OG: 17 ggü. 15J, 50 und 65	UG: 5 ggü. kein Screening; M: 5 ggü. kein Screening; OG 5 ggü. kein Screening

Tabelle 33: Teilnahme-Szenarien Männer (mehreseitige Tabelle)

Strategie	Referenzfall (perfekte Teilnahme)		Derzeitige Teilnahme (Basisfall 1 und 2)		Erhöhte Teilnahme (Sensitivitätsanalyse)	
	Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für ... <sup>a</sup>					
	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr
	Referenzfall	Referenzfall	UG; M; OG	UG; M; OG	UG; M; OG	UG; M; OG
<b>Ergänzende Prüfstrategien</b>						
Koloskopie (10J, 50, 60 und 70)	33 ggü. 15J, 50 und 65	–	<b>Basisfall 1</b> UG: 12 ggü. kein Screening; M: 13 ggü. kein Screening; OG: 14 ggü. 15J, 50 und 65  <b>Basisfall 2</b> UG: 13 ggü. 10J, 50 und 60, REF und Validierung; M: 15 ggü. 10J, 50 und 60, REF und Validierung; OG: 17 ggü. 10J, 50 und 60, REF und Validierung	<b>Basisfall 1</b> UG: 5 ggü. 10J, 50 und 60, REF und Validierung; M: 6 ggü. 10J, 50 und 60, REF und Validierung	UG: 16 ggü. 10J, 50 und 60, REF und Validierung; M: 19 ggü. 10J, 50 und 60, REF und Validierung; OG: 22 ggü. 10J, 50 und 60, REF und Validierung	–
Koloskopie (15J, 50 und 65)	16 ggü. kein Screening	–	<b>Basisfall 1</b> OG: 13 ggü. kein Screening <sup>a</sup>  <b>Basisfall 2</b> OG: 13 ggü. kein Screening	–	M: 14 ggü. kein Screening; OG: 15 ggü. kein Screening	–

Tabelle 33: Teilnahme-Szenarien Männer (mehrseitige Tabelle)

Strategie	Referenzfall (perfekte Teilnahme)		Derzeitige Teilnahme (Basisfall 1 und 2)		Erhöhte Teilnahme (Sensitivitätsanalyse)	
	Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für ... <sup>a</sup>					
	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr
	Referenzfall	Referenzfall	UG; M; OG	UG; M; OG	UG; M; OG	UG; M; OG
Koloskopie (15J, 50, 65 und 80)	–	–	–	–	–	–

Rundungsfehler möglich

a. Dargestellt sind ausschließlich nicht dominierte Strategien, die auf der Effizienzgrenze liegen.

iFOBT: immunologischer Stuhltest auf okkultes Blut; J: Jahre, M: Mitte; OG: oberer Wert; REF: Referenzstrategie; UG: unterer Wert

Tabelle 34: Teilnahme-Szenarien Frauen (mehreseitige Tabelle)

Strategie	Referenzfall (perfekte Teilnahme)		Derzeitige Teilnahme (Basisfall 1 und 2)		Erhöhte Teilnahme (Sensitivitätsanalyse)	
	Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für ...a					
	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr
Referenzfall	Referenzfall	UG; M; OG	UG; M; OG	UG; M; OG	UG; M; OG	UG; M; OG
<b>iFOBT (Screeningintervall, Alter)</b>						
<b>Prüfstrategien in Fragestellung 1 (inklusive Referenz- und Validierungsstrategie)</b>						
iFOBT (2J, ab 35)	–	–	–	–	–	–
iFOBT (2J, ab 40)	–	–	–	–	–	–
iFOBT (2J, ab 45)	–	12 ggü. 2J, ab 50, REF	–	–	–	–
iFOBT (3J, ab 35)	–	–	–	–	–	–
iFOBT (2J, ab 50, REF)	–	8 ggü. kein Screening	<b>Basisfall 1</b> M: 38 ggü. kein Screening	<b>Basisfall 1</b> UG: 6 ggü. kein Screening; M: 6 ggü. kein Screening; OG: 6 ggü. kein Screening <b>Basisfall 2</b> UG: 7 ggü. kein Screening; M: 6 ggü. kein Screening; OG: 6 ggü. kein Screening	–	UG: 6 ggü. kein Screening; M: 7 ggü. kein Screening; OG: 7 ggü. kein Screening

Tabelle 34: Teilnahme-Szenarien Frauen (mehreseitige Tabelle)

Strategie	Referenzfall (perfekte Teilnahme)		Derzeitige Teilnahme (Basisfall 1 und 2)		Erhöhte Teilnahme (Sensitivitätsanalyse)	
	Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für ...a					
	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr
Referenzfall	Referenzfall	UG; M; OG	UG; M; OG	UG; M; OG	UG; M; OG	
iFOBT (50–54: 1J, ab 55: 2J, Validierung)	–	–	–	–	–	OG: 10 ggü. 2J, ab 50, REF <sup>a</sup>
iFOBT (1J, ab 50)	43 ggü. kein Screening	16 ggü. 2J, ab 45	<b>Basisfall 1</b> UG: 53 ggü. kein Screening; M: 60 ggü. 2J, ab 50, REF; OG: 49 ggü. kein Screening <b>Basisfall 2</b> UG: 51 ggü. kein Screening; M: 51 ggü. kein Screening; OG: 49 ggü. kein Screening	<b>Basisfall 1</b> UG: 6 ggü. 2J, ab 50, REF; M: 7 ggü. 2J, ab 50, REF; OG: 8 ggü. 2J, ab 50, REF <b>Basisfall 2</b> UG: 7 ggü. 2J, ab 50, REF; M: 7 ggü. 2J, ab 50, REF; OG: 8 ggü. 2J, ab 50, REF	UG: 49 ggü. kein Screening; M: 46 ggü. kein Screening; OG: 45 ggü. kein Screening	UG: 7 ggü. 2J, ab 50, REF; M: 9 ggü. 2J, ab 50, REF; OG: 10 ggü. 50–54: 1J, ab 55: 2J, Validierung
<b>Koloskopie (Screeningintervall, Alter)</b>						
<b>Prüfstrategien in Fragestellung 1 (inklusive Referenz- und Validierungsstrategie)</b>						
Koloskopie (10J, 40, 50 und 60)	–	–	–	–	–	–
Koloskopie (10J, 45 und 55)	–	–	–	–	–	–

Tabelle 34: Teilnahme-Szenarien Frauen (mehreseitige Tabelle)

Strategie	Referenzfall (perfekte Teilnahme)		Derzeitige Teilnahme (Basisfall 1 und 2)		Erhöhte Teilnahme (Sensitivitätsanalyse)	
	Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für ...a					
	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr
Referenzfall	Referenzfall	UG; M; OG	UG; M; OG	UG; M; OG	UG; M; OG	
Koloskopie (10J, 45, 55, 65 und 75)	128 ggü. 10J, 50, 60 und 70	63 ggü. 15J, 35, 50 und 65	<b>Basisfall 1</b> UG: 65 ggü. 10J, 50, 60 und 70; M: 81 ggü. 10J, 50, 60 und 70; OG: 97 ggü. 10J, 50, 60 und 70 <b>Basisfall 2</b> UG: 30 ggü. 10J, 50, 60 und 70; M: 38 ggü. 10J, 50, 60 und 70; OG: 45 ggü. 10J, 50, 60 und 70	<b>Basisfall 1</b> UG: 21 ggü. 10J, 50, 60 und 70; M: 25 ggü. 10J, 50, 60 und 70; OG: 29 ggü. 10J, 50, 60 und 70 <b>Basisfall 2:</b> UG: 17 ggü. 10J, 45, 55 und 65; M: 22 ggü. 10J, 45, 55 und 65; OG: 26 ggü. 10J, 45, 55 und 65	UG: 41 ggü. 10J, 50, 60 und 70; M: 53 ggü. 10J, 50, 60 und 70; OG: 68 ggü. 10J, 50, 60 und 70	UG: 24 ggü. 10J, 45, 55 und 65; M: 32 ggü. 10J, 45, 55 und 65; OG: 46 ggü. 15J, 35, 50 und 65
Koloskopie (15J, 35, 50 und 65)	–	29 ggü. 10J, 50, 60 und 70	–	–	–	OG: 15 ggü. 10J, 50 und 60, REF <sup>a</sup>
Koloskopie (15J, 40, 55 und 70)	–	–	–	–	–	–
Koloskopie (10J, 50 und 60, REF)	–	19 ggü. 10J, 55 und 65, Validierung	–	<b>Basisfall 2:</b> UG: 6 ggü. kein Screening; M: 7 ggü. kein Screening; OG: 7 ggü. kein Screening	–	UG: 7 ggü. kein Screening; M: 7 ggü. kein Screening; OG: 8 ggü. kein Screening

Tabelle 34: Teilnahme-Szenarien Frauen (mehrseitige Tabelle)

Strategie	Referenzfall (perfekte Teilnahme)		Derzeitige Teilnahme (Basisfall 1 und 2)		Erhöhte Teilnahme (Sensitivitätsanalyse)	
	Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für ...a					
	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr
Referenzfall	Referenzfall	UG; M; OG	UG; M; OG	UG; M; OG	UG; M; OG	
Koloskopie (10J, 55 und 65, Validierung)	20 ggü. kein Screening	8 ggü. kein Screening	<b>Basisfall 1</b> UG: 34 ggü. kein Screening; M: 35 ggü. kein Screening; OG: 36 ggü. kein Screening <b>Basisfall 2</b> UG: 16 ggü. kein Screening; M: 17 ggü. kein Screening; OG: 18 ggü. kein Screening	<b>Basisfall 1</b> UG: 10 ggü. kein Screening; M: 11 ggü. kein Screening; OG: 11 ggü. kein Screening	UG: 17 ggü. kein Screening; M: 18 ggü. kein Screening; OG: 20 ggü. kein Screening	–

Tabelle 34: Teilnahme-Szenarien Frauen (mehrseitige Tabelle)

Strategie	Referenzfall (perfekte Teilnahme)		Derzeitige Teilnahme (Basisfall 1 und 2)		Erhöhte Teilnahme (Sensitivitätsanalyse)	
	Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für ...a					
	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr
Referenzfall	Referenzfall	UG; M; OG	UG; M; OG	UG; M; OG	UG; M; OG	UG; M; OG
<b>Prüfstrategien in Fragestellung 2 (inklusive Referenz- und Validierungsstrategie)</b>						
Koloskopie (10J, 45, 55 und 65)	–	–	–	<b>Basisfall 2:</b> UG: 8 ggü. 10J, 50 und 60, REF; M: 9 ggü. 10J, 50 und 60, REF; OG: 11 ggü. 10J, 50 und 60, REF	–	UG: 10 ggü. 10J, 50 und 60, REF; M: 12 ggü. 10J, 50 und 60, REF <sup>a</sup>
Koloskopie (15J, 45 und 60)	–	–	–	–	–	–
Koloskopie (15J, 45, 60 und 75)	–	–	–	–	–	–
Koloskopie (20J, 45 und 65)	–	–	–	–	–	–
Koloskopie (10J, 50 und 60, REF)	–	19 ggü. 10J, 55 und 65, Validierung	–	<b>Basisfall 2:</b> UG: 6 ggü. kein Screening; M: 7 ggü. kein Screening; OG: 7 ggü. kein Screening	–	UG: 7 ggü. kein Screening; M: 7 ggü. kein Screening; OG: 8 ggü. kein Screening

Tabelle 34: Teilnahme-Szenarien Frauen (mehrseitige Tabelle)

Strategie	Referenzfall (perfekte Teilnahme)		Derzeitige Teilnahme (Basisfall 1 und 2)		Erhöhte Teilnahme (Sensitivitätsanalyse)	
	Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für ...a					
	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr
Referenzfall	Referenzfall	UG; M; OG	UG; M; OG	UG; M; OG	UG; M; OG	
Koloskopie (10J, 55 und 65, Validierung)	20 ggü. kein Screening	8 ggü. kein Screening	<b>Basisfall 1</b> UG: 34 ggü. kein Screening; M: 35 ggü. kein Screening; OG: 36 ggü. kein Screening <b>Basisfall 2</b> UG: 16 ggü. kein Screening; M: 17 ggü. kein Screening; OG: 18 ggü. kein Screening	<b>Basisfall 1</b> UG: 10 ggü. kein Screening; M: 11 ggü. kein Screening; OG: 11 ggü. kein Screening	UG: 17 ggü. kein Screening; M: 18 ggü. kein Screening; OG: 20 ggü. kein Screening	–

Tabelle 34: Teilnahme-Szenarien Frauen (mehreseitige Tabelle)

Strategie	Referenzfall (perfekte Teilnahme)		Derzeitige Teilnahme (Basisfall 1 und 2)		Erhöhte Teilnahme (Sensitivitätsanalyse)	
	Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für ...a					
	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr
Referenzfall	Referenzfall	UG; M; OG	UG; M; OG	UG; M; OG	UG; M; OG	UG; M; OG
<b>Ergänzende Prüfstrategien</b>						
Koloskopie (10J, 50, 60 und 70)	68 ggü. 10J, 55 und 65, Validierung	23 ggü. 15J, 50 und 65	<b>Basisfall 1</b> UG: 44 ggü. 10J, 55 und 65, Validierung; M: 52 ggü. 10J, 55 und 65, Validierung; OG: 59 ggü. 10J, 55 und 65, Validierung <b>Basisfall 2</b> UG: 21 ggü. 10J, 55 und 65, Validierung; M: 25 ggü. 10J, 55 und 65, Validierung; OG: 29 ggü. 10J, 55 und 65, Validierung	<b>Basisfall 1</b> UG: 13 ggü. 10J, 55 und 65, Validierung; M: 15 ggü. 10J, 55 und 65, Validierung; OG: 16 ggü. 10J, 55 und 65, Validierung	UG: 27 ggü. 10J, 55 und 65, Validierung; M: 33 ggü. 10J, 55 und 65, Validierung; OG: 40 ggü. 10J, 55 und 65, Validierung	–
Koloskopie (15J, 50 und 65)	–	22 ggü. 10J, 50 und 60, REF	–	–	–	–
Koloskopie (15J, 50, 65 und 80)	–	–	–	–	–	–

Tabelle 34: Teilnahme-Szenarien Frauen (mehrseitige Tabelle)

Strategie	Referenzfall (perfekte Teilnahme)		Derzeitige Teilnahme (Basisfall 1 und 2)		Erhöhte Teilnahme (Sensitivitätsanalyse)	
	Inkrementelles Verhältnis aus zusätzlichen Koloskopien für ...a					
	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr	1 zusätzlich vermiedenen Darmkrebsfall	1 gewonnenes Lebensjahr
	Referenzfall	Referenzfall	UG; M; OG	UG; M; OG	UG; M; OG	UG; M; OG

Rundungsfehler möglich

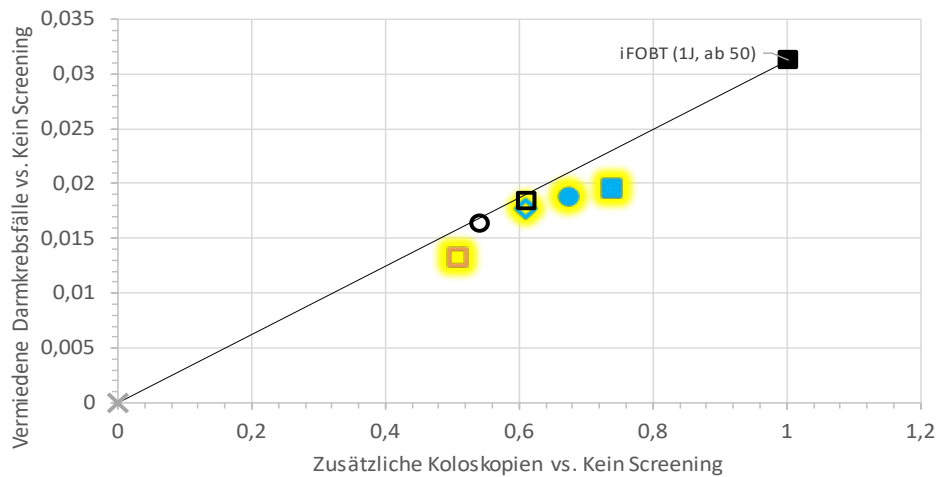
a. Dargestellt sind ausschließlich nicht dominierte Strategien, die auf der Effizienzgrenze liegen.

iFOBT: immunologischer Stuhltest auf okkultes Blut; J: Jahre, M: Mitte; OG: oberer Wert; REF: Referenzstrategie; UG: unterer Wert

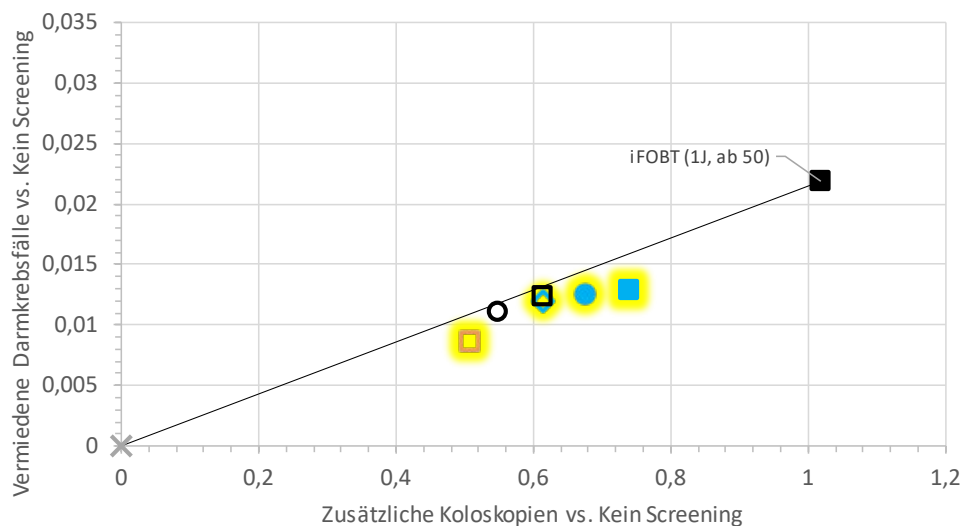
## **A6.7 Effizienzgrenzen der Sensitivitätsanalysen**

Im Folgenden werden die Schaden-Nutzen-Diagramme zu den iFOBT-basierten und koloskopiebasierten Strategien bei erhöhter Teilnahme sowie zu den Deterministischen Sensitivitätsanalysen zur Testgüte zusammengefasst dargestellt. Die Beschreibung dazu befindet sich in Abschnitt A6.5.1 bzw. A6.5.2.

### **A6.7.1 Effizienzgrenzen zu Erhöhte Teilnahme**



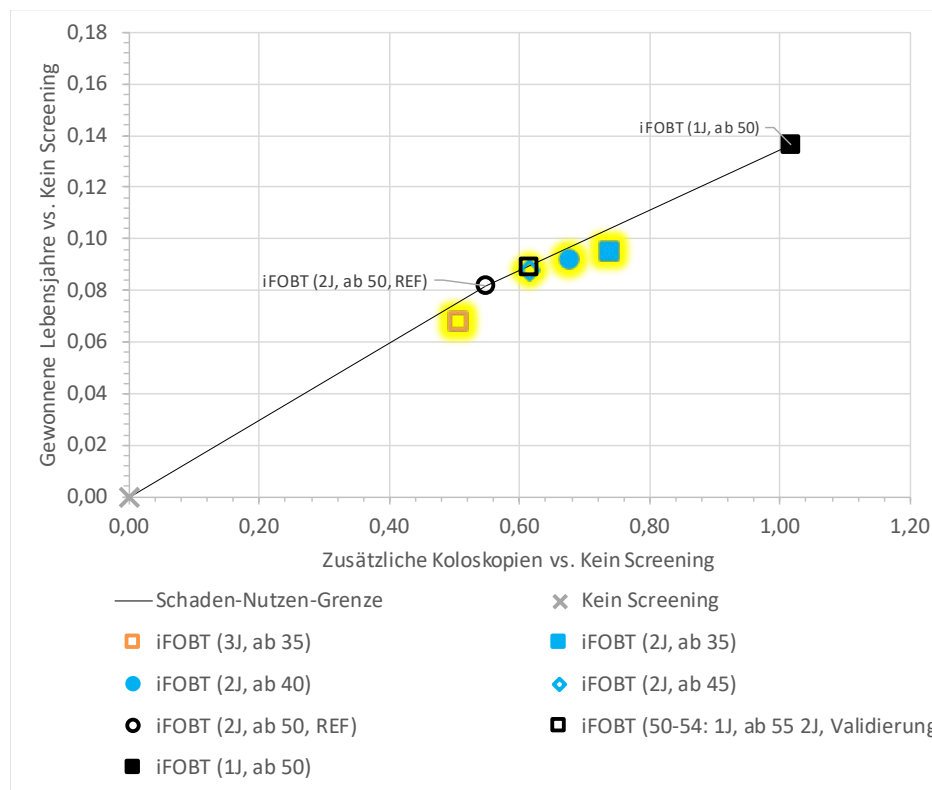
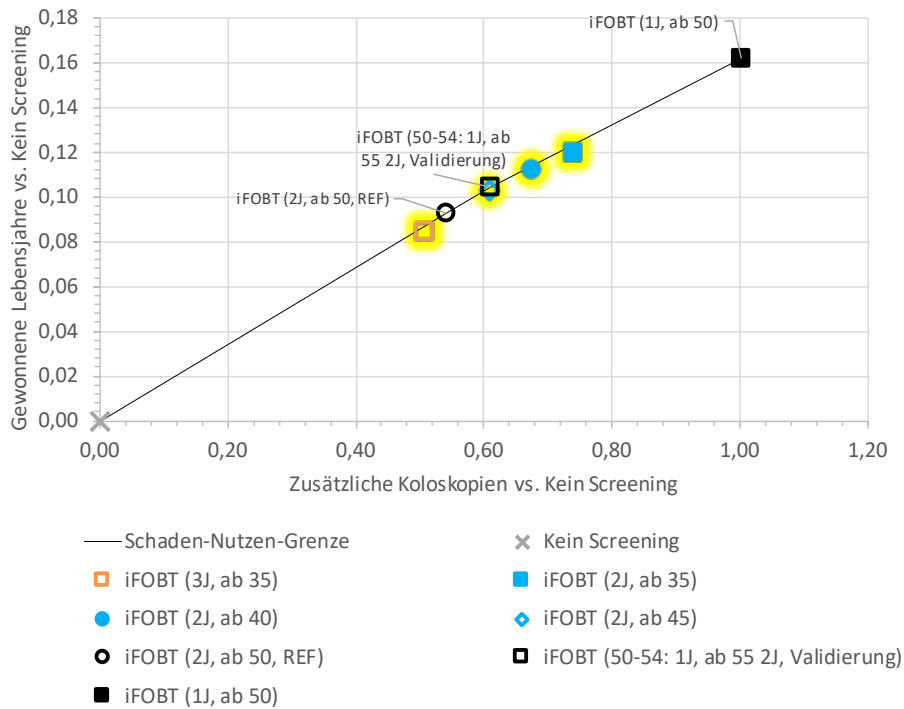
- Schaden-Nutzen-Grenze
- × Kein Screening
- iFOBT (3J, ab 35)
- iFOBT (2J, ab 35)
- iFOBT (2J, ab 40)
- ◇ iFOBT (2J, ab 45)
- iFOBT (2J, ab 50, REF)
- iFOBT (50-54: 1J, ab 55 2J, Validierung)
- iFOBT (1J, ab 50)



- Schaden-Nutzen-Grenze
- × Kein Screening
- iFOBT (3J, ab 35)
- iFOBT (2J, ab 35)
- iFOBT (2J, ab 40)
- ◇ iFOBT (2J, ab 45)
- iFOBT (2J, ab 50, REF)
- iFOBT (50-54: 1J, ab 55 2J, Validierung)
- iFOBT (1J, ab 50)

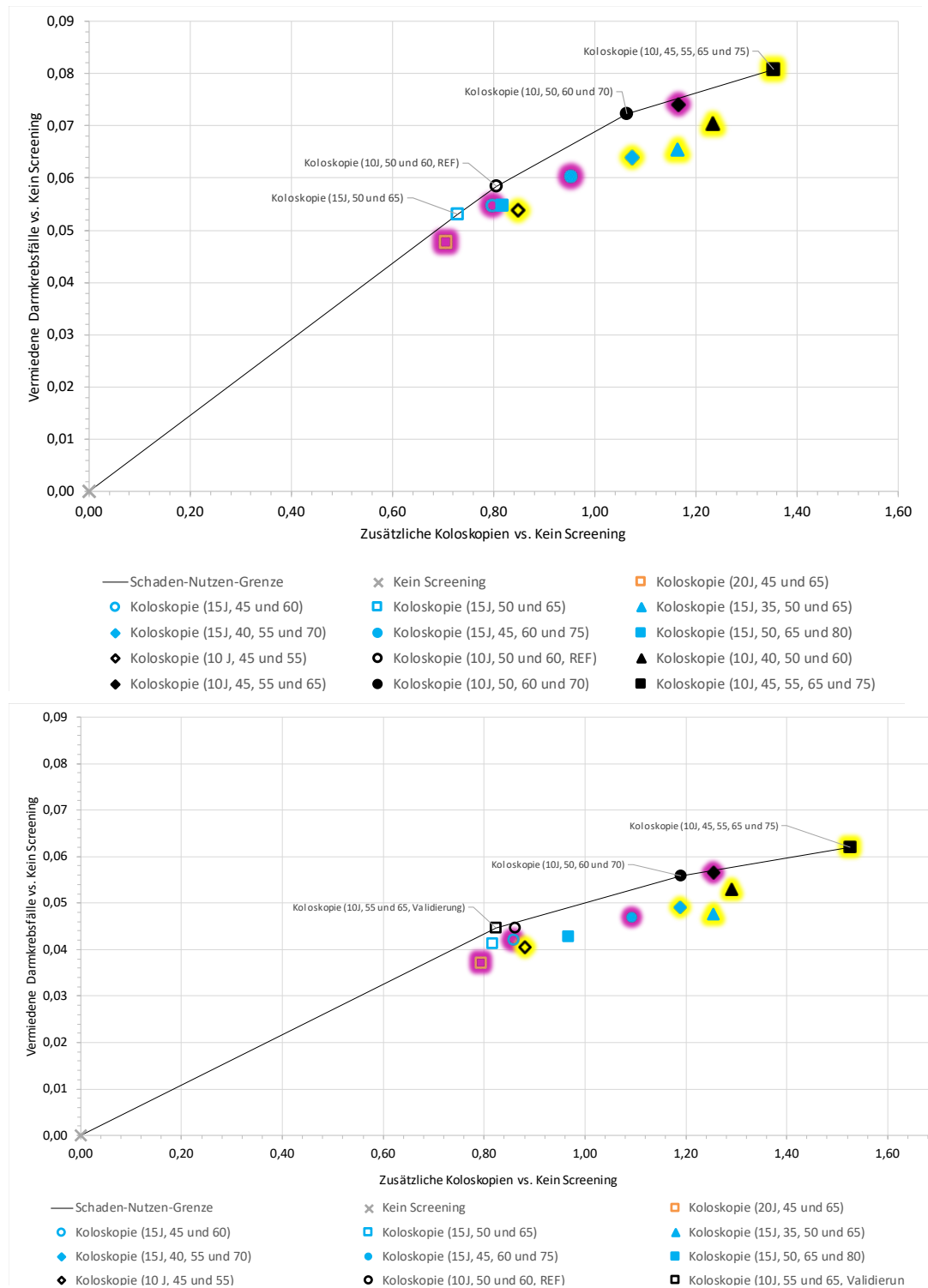
iFOBT: immunologischer Test auf okkultes Blut im Stuhl; J: Jahre; REF: Referenz  
 Gelbe Schattierungen kennzeichnen Prüfstrategien der Fragestellung 1.

Abbildung 36: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Männern (oben) und Frauen (unten) in Szenario „Erhöhte Teilnahme“



iFOBT: immunologischer Test auf okkultes Blut im Stuhl; J: Jahre; REF: Referenz  
 Gelbe Schattierungen kennzeichnen Prüfstrategien der Fragestellung 1.

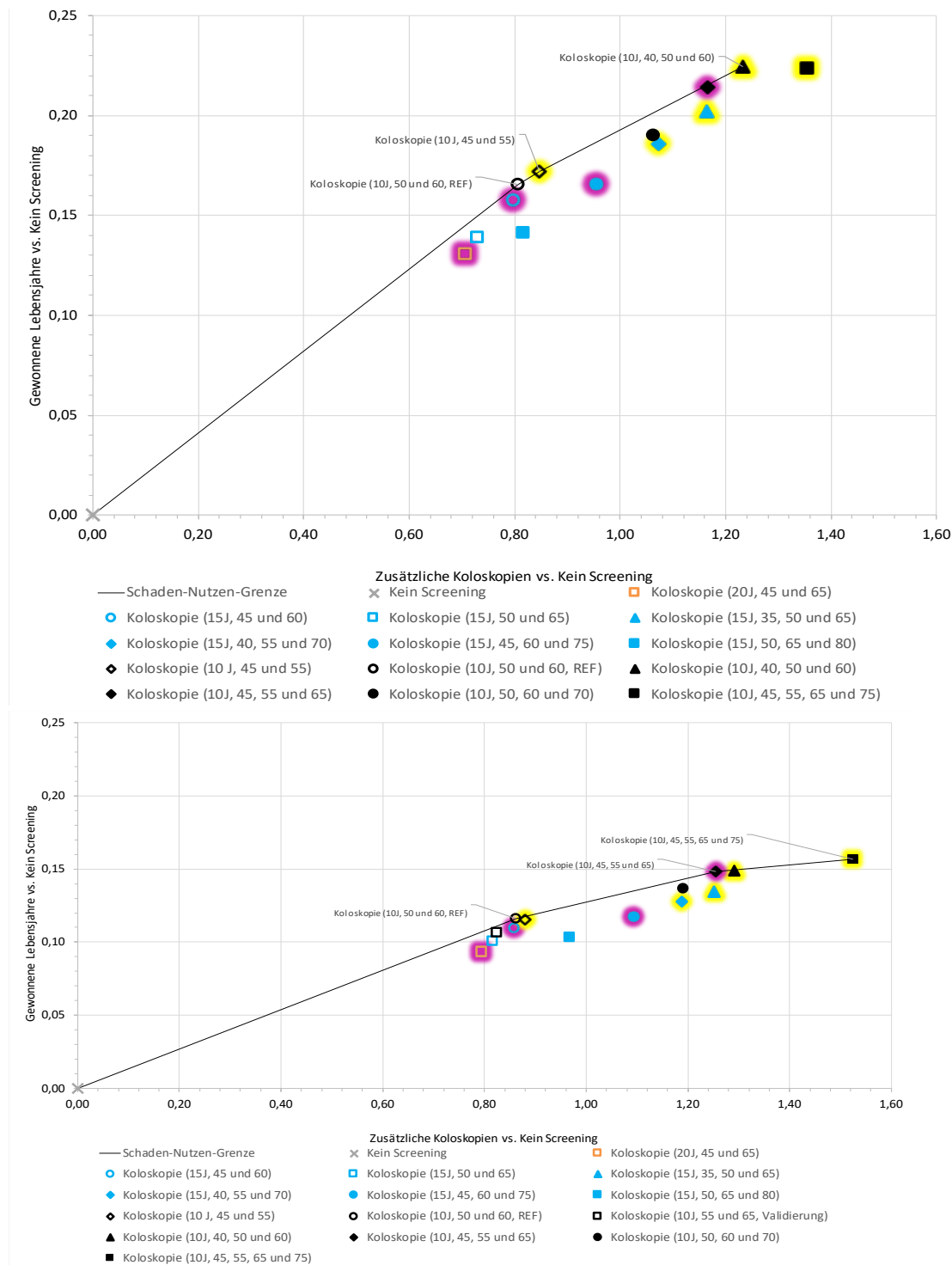
Abbildung 37: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl an Lebensjahren pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Männern (oben) und Frauen (unten) in Szenario „Erhöhte Teilnahme“



J: Jahre; REF: Referenz

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

Abbildung 38: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Männern (oben) und Frauen (unten) in Szenario „Erhöhte Teilnahme“



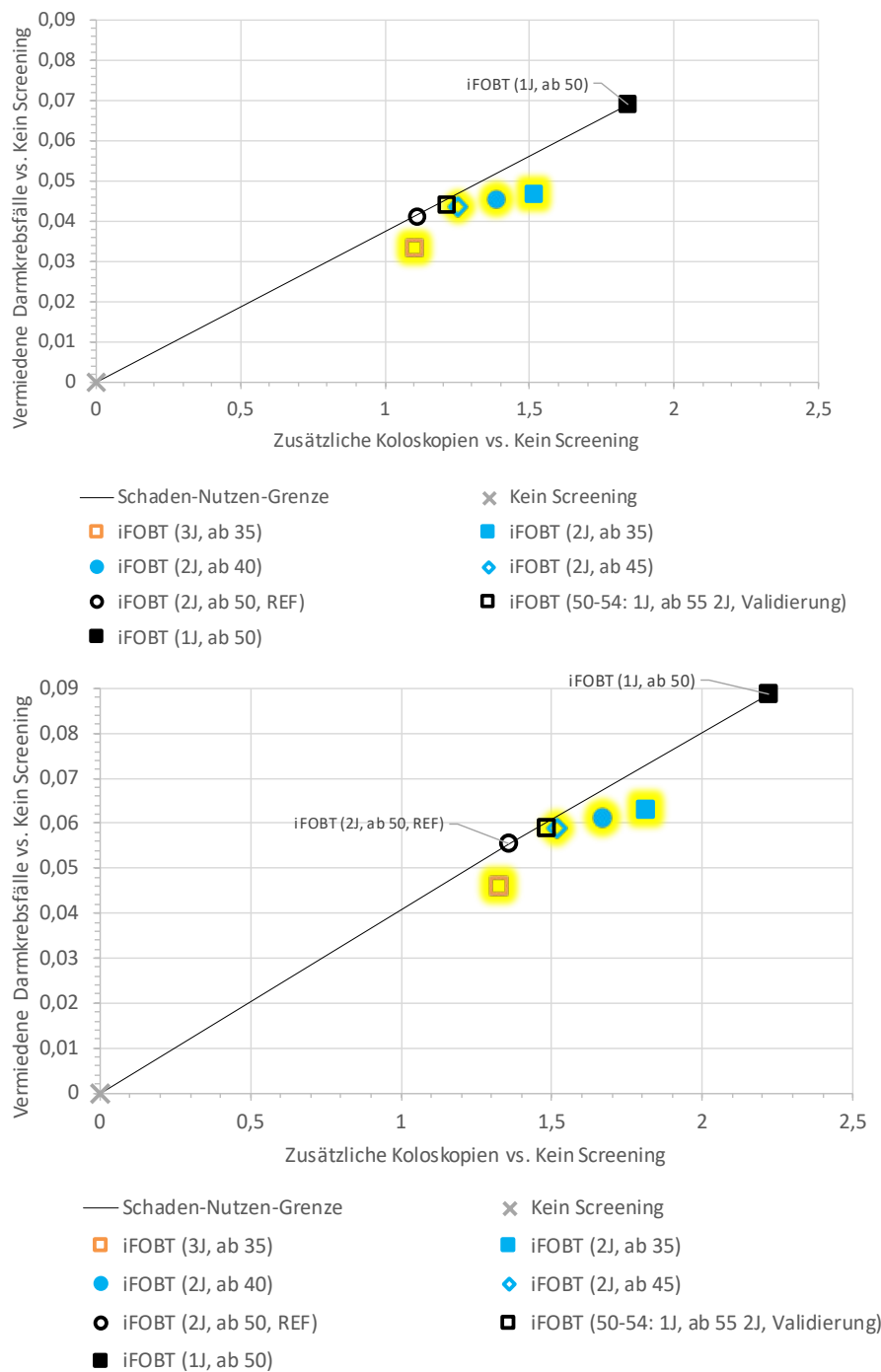
J: Jahre; REF: Referenz

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

Abbildung 39: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl an Lebensjahren pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Männern (oben) und Frauen (unten) in Szenario „Erhöhte Teilnahme“

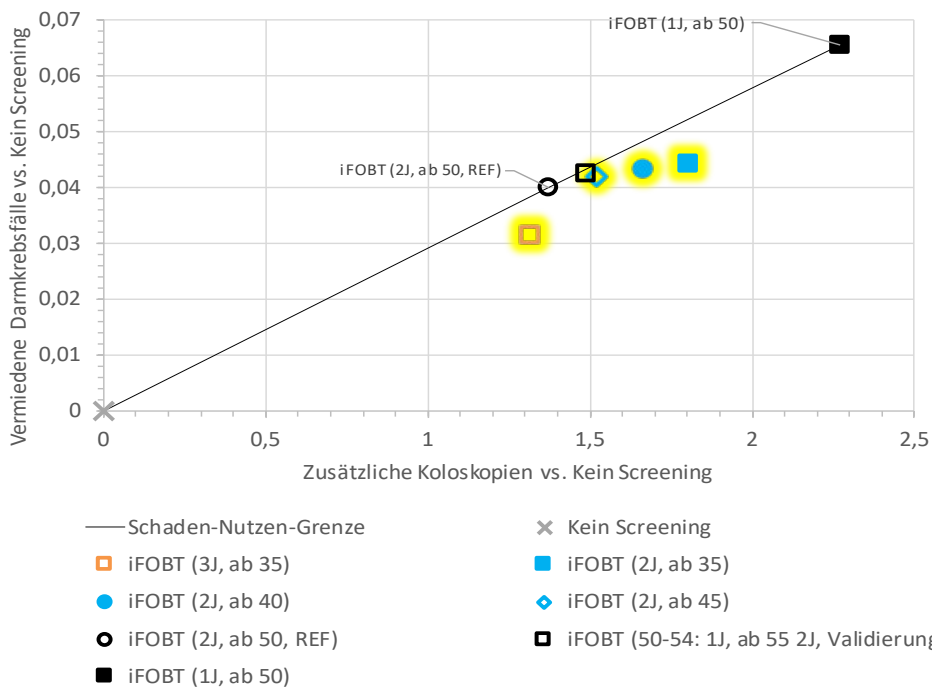
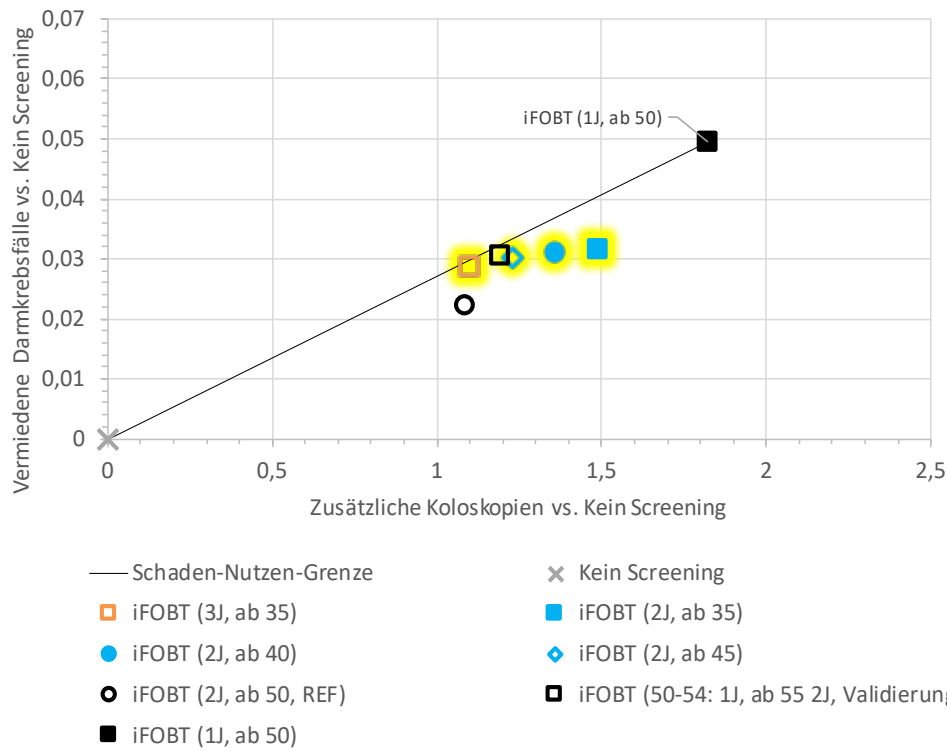
### A6.7.2 Effizienzgrenzen der Deterministischen Sensitivitätsanalysen zur Testgüte

#### iFOBT-basierte Strategien im Rahmen der deterministischen Sensitivitätsanalyse (Testgüte)



iFOBT: immunologischer Test auf okkultes Blut im Stuhl; J: Jahre; REF: Referenz  
 Gelbe Schattierungen kennzeichnen Prüfstrategien der Fragestellung 1.

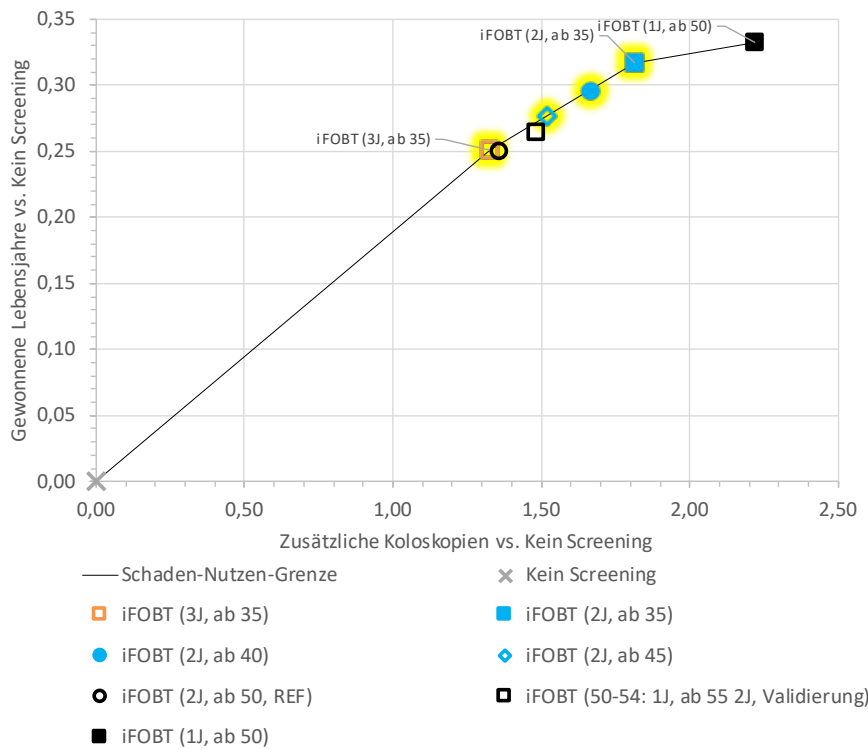
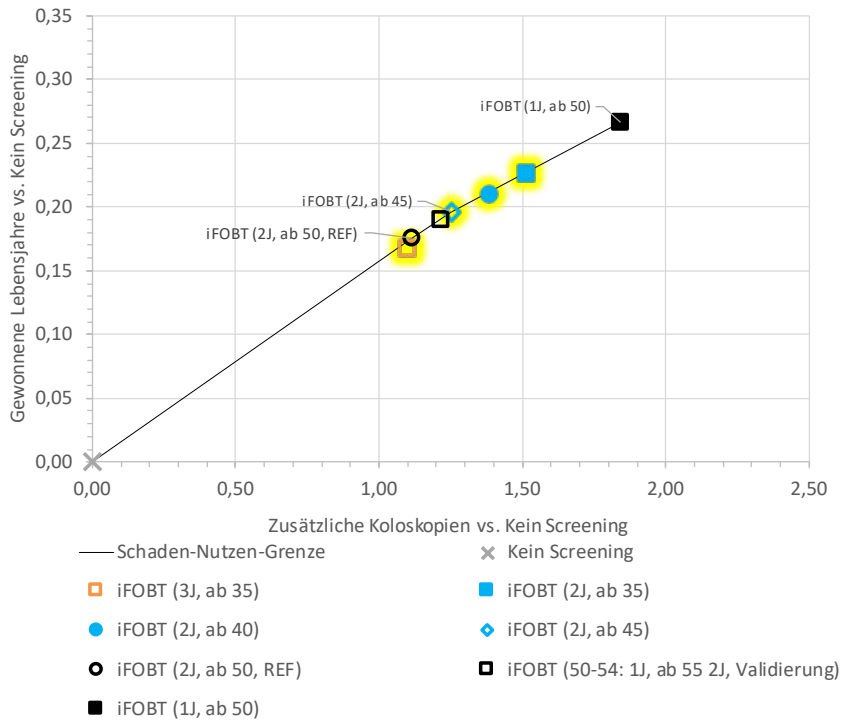
Abbildung 40: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Männern als deterministische Sensitivitätsanalyse zur Testgüte, Untergrenze (oben) und Obergrenze (unten)



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

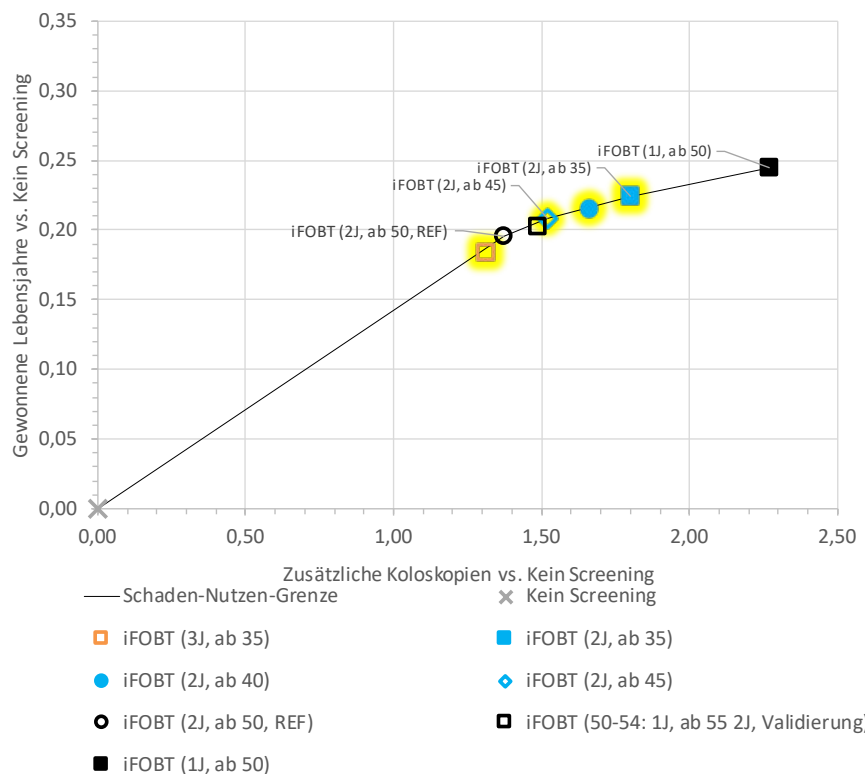
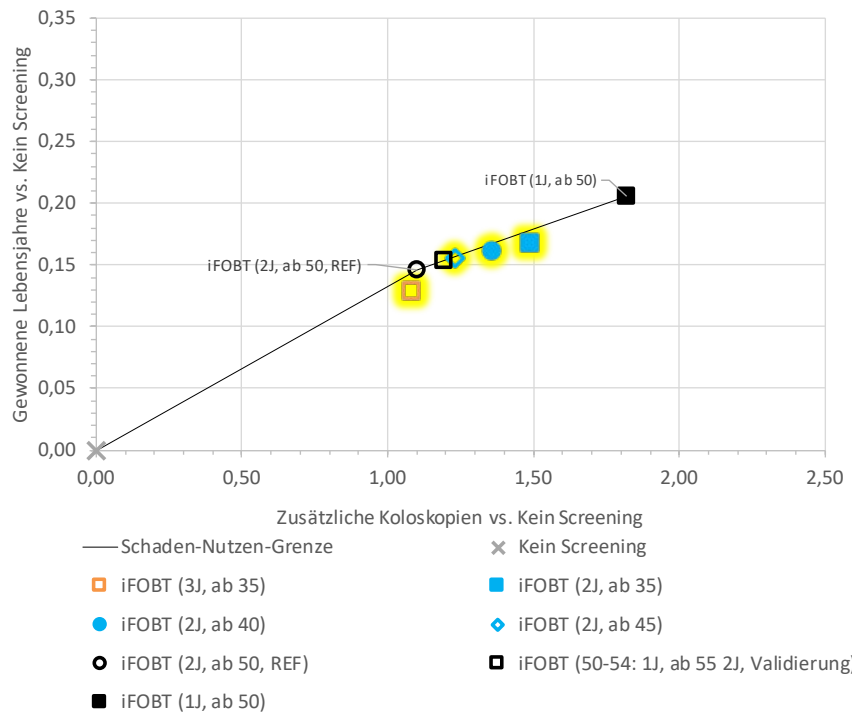
Gelbe Schattierungen kennzeichnen Prüfstrategien der Fragestellung 1.

Abbildung 41: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Frauen als deterministische Sensitivitätsanalyse zur Testgüte, Untergrenze (oben), Obergrenze (unten)



iFOBT: immunologischer Test auf okkultes Blut im Stuhl; J: Jahre; REF: Referenz  
 Gelbe Schattierungen kennzeichnen Prüfstrategien der Fragestellung 1.

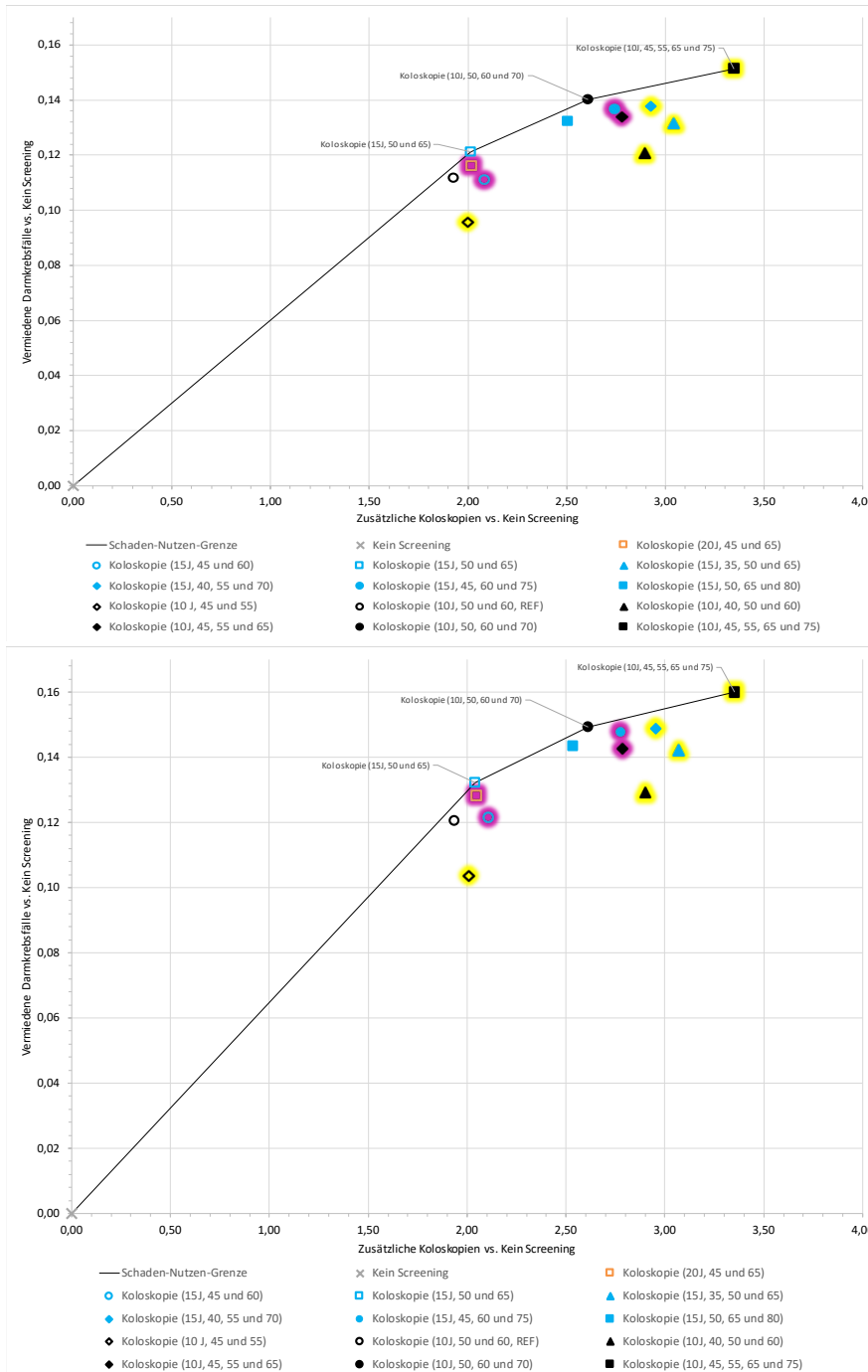
Abbildung 42: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl an Lebensjahren pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Männern als deterministische Sensitivitätsanalyse zur Testgüte, Untergrenze (oben), Obergrenze (unten)



iFOBT: immunologischer Test auf okkultes Blut im Stuhl; J: Jahre; REF: Referenz  
 Gelbe Schattierungen kennzeichnen Prüfstrategien der Fragestellung 1.

Abbildung 43: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl an Lebensjahren pro Person verschiedener iFOBT-basierter Screeningstrategien bei Frauen als deterministische Sensitivitätsanalyse zur Testgüte, Untergrenze (oben) und Obergrenze (unten)

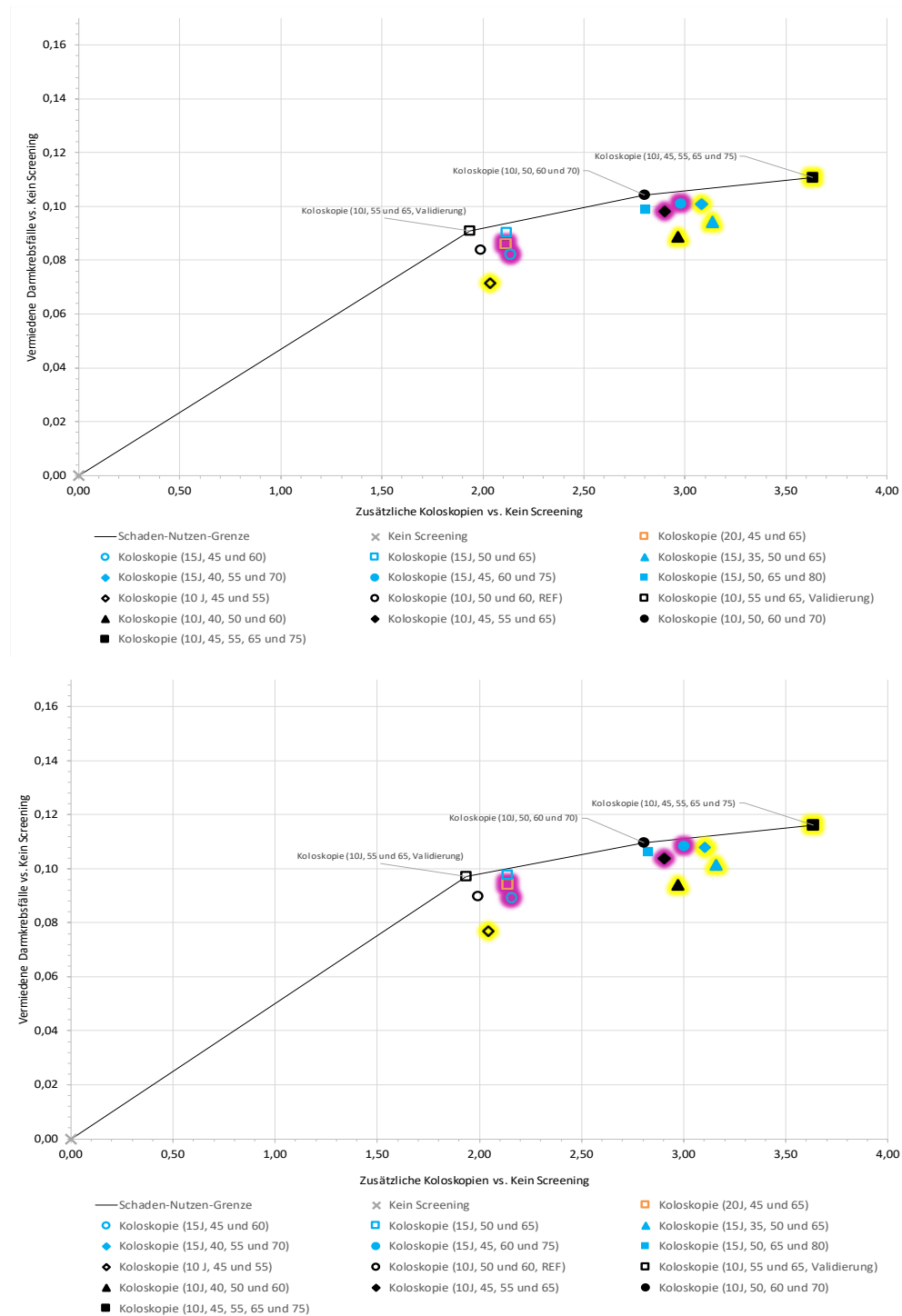
### Koloskopiebasierte Strategien im Rahmen der deterministischen Sensitivitätsanalyse (Testgüte)



J: Jahre; REF: Referenz

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

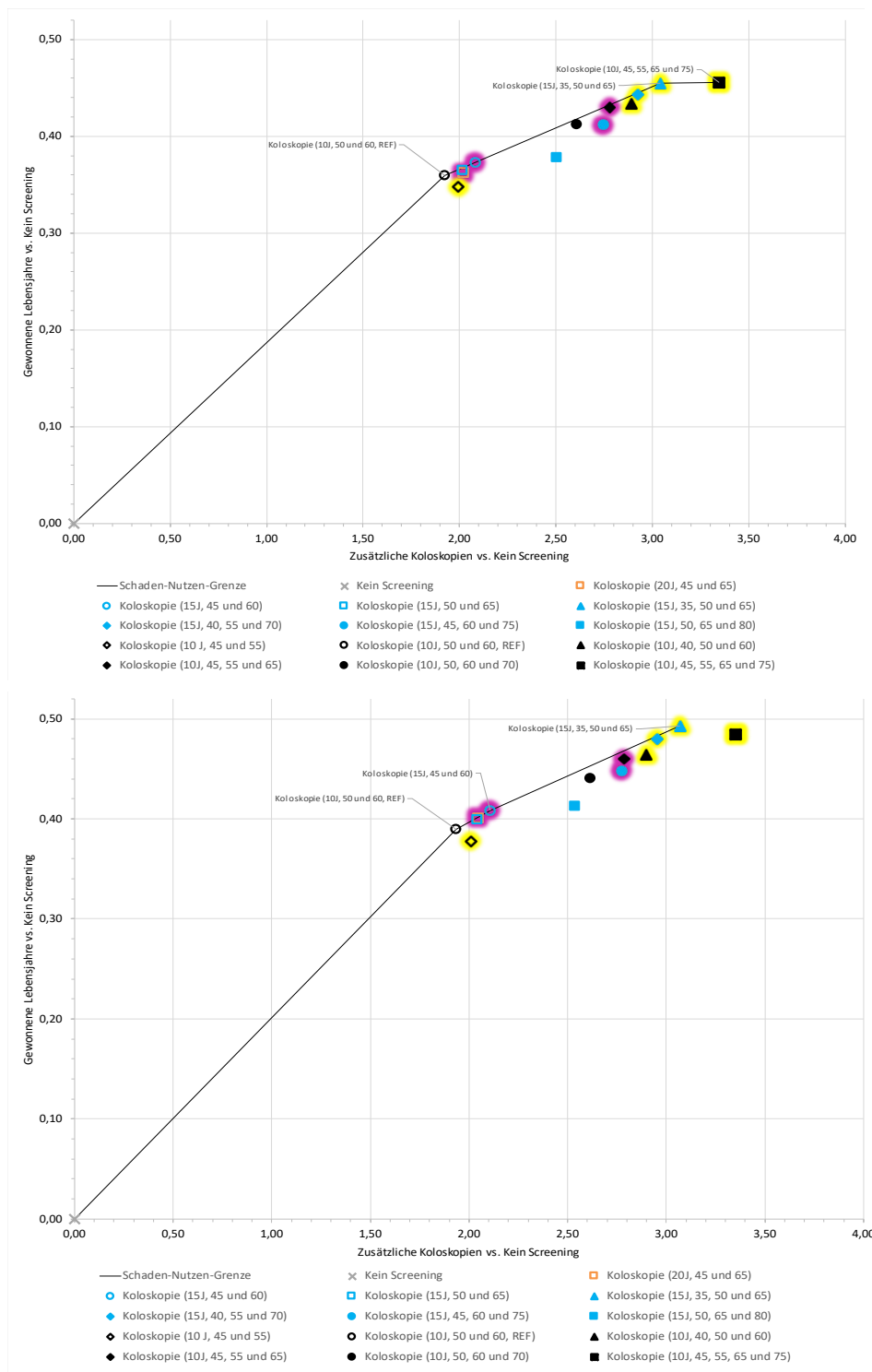
Abbildung 44: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Männern als deterministische Sensitivitätsanalyse zur Testgüte, Untergrenze (oben) und Obergrenze (unten)



J: Jahre; REF: Referenz

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

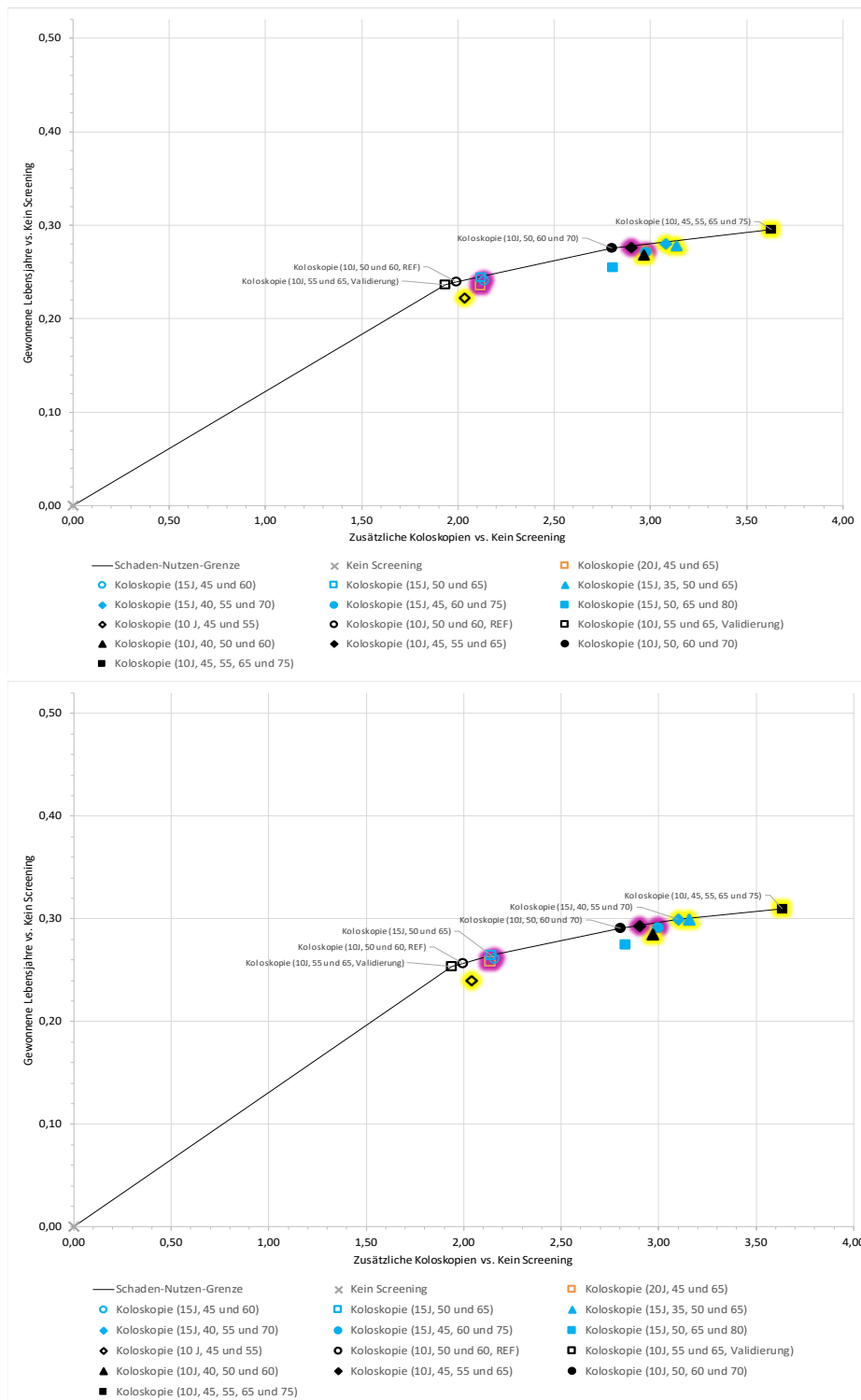
Abbildung 45: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl vermiedener Darmkrebsfälle pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Frauen als deterministische Sensitivitätsanalyse zur Testgüte, Untergrenze (oben) und Obergrenze (unten)



J: Jahre; REF: Referenz

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

Abbildung 46: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl an Lebensjahren pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Männern als deterministische Sensitivitätsanalyse zur Testgüte, Untergrenze (oben) und Obergrenze (unten)



J: Jahre; REF: Referenz

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

Abbildung 47: Schaden-Nutzen-Diagramm zusätzliche Anzahl Koloskopien pro Person im Vergleich zur zusätzlichen Anzahl an Lebensjahren pro Person verschiedener koloskopiebasierter Screeningstrategien bei Frauen als deterministische Sensitivitätsanalyse zur Testgüte, Untergrenze (oben) und Obergrenze (unten)

## **A7 Kommentar zur Modellierung**

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

Während beim iFOBT die Variation des Screeningintervalls eine stärkere 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 der nicht dominierten Strategien auf der Effizienzgrenze (Verhältnis zusätzlicher Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr) mit den Ergebnissen der Frauen überein. Es 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 gewonnenes 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 [66]. 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 erwünschten und unerwünschten Endpunkten, 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) [71] 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 [87] 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 Angaben 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 Effektmaße 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.

Überdiagnosen könnten im Rahmen einer Modellierung ermittelt werden, indem die Anzahl an entdeckten KRK-Fällen in der Situation ohne Screening der Summe der Anzahl an entdeckten KRK-Fällen und der durch die Vorstufenentfernung verhinderten Fälle, in der Screeningsituation gegenübergestellt werden. Die überzähligen Diagnosen können als Überdiagnosen angesehen werden [88]. Allerdings hängt die Anzahl der Überdiagnosen sehr

stark von den dem Modell zugrunde liegenden Annahmen ab, insbesondere dem natürlichen Krankheitsverlauf. Da Annahmen für den natürliche Krankheitsverlauf im Modell mit Unsicherheit behaftet sind und auch nicht variiert wurden, ist dieser Endpunkt in diesem Bericht nicht abgebildet.

Zudem werden im Markov Modell keine individuellen Krankheitsverläufe simuliert, sodass nicht quantifiziert werden kann, welche Anzahl an Diagnosen nie symptomatisch geworden wären. Darüber hinaus ist durch die Herabsetzung der unteren Altersgrenze eher davon auszugehen, dass durch die höhere Restlebenserwartung dieser Altersgruppe tendenziell mehr Diagnosen tatsächlich symptomatisch geworden wären als weniger.

In bestehenden Mikrosimulationsmodelle variierte die Anzahl an Überdiagnosen dementsprechend erheblich [88,89] oder wurde im Rahmen der Modellierung nicht abgebildet [29], sodass dieser Endpunkt als nicht vertrauenswürdig eingestuft wurde.

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 [90]. 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 Screeningrunden 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 [91-94]. Eine weitere Annahme betrifft die Ausgestaltung der Verteilung der Inanspruchnahme bei Basisfalls 2 oder im Szenario der erhöhten Teilnahme. Da nicht bekannt ist, wie die Inanspruchnahme bei anderen Intervallen, wie z. B. 15 Jahre verteilt ist, wurde hier mit einer Gleichverteilung vereinfacht.

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. Bei Frauen wurde zwecks externer Validierung noch der frühere Screeningstandard aufgenommen, der im Pool der untersuchten

Screeningalternativen fehlt. Das führt dazu, dass die Analysen zwischen Männern und Frauen nicht direkt miteinander verglichen werden können. Auch 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 Screeningintervalle 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 [95]. 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). Gleiches gilt für eine Berücksichtigung der Lokalisation und das Vorliegen einer Mismatch-Reparatur-Defizienz bzw. einer Mikrosatelliteninstabilität.

## A8 Würdigung der Anhörung

### A8.1 Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan

Es wurden keine Stellungnahmen zum Berichtsplan eingereicht.

### A8.2 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Insgesamt wurden 2 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente überprüft.

Die wesentlichen Argumente der Stellungnahmen werden in der nachfolgenden Tabelle 35 gewürdigt. Literaturzitate aus dem Wortlaut der Stellungnahmen finden sich im separaten Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht“.

Tabelle 35: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
<b>Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) e. V.</b>		
1)	Relevante Studien zu den beiden Fragestellung im Rahmen der Nutzenbewertung (untere Altersgrenze und Frequenz) konnten durch die systematische Literaturrecherche des IQWiG nicht identifiziert werden. Insgesamt lässt sich deshalb mangels direkter Evidenz kein Nutzen ableiten. Daher hat das IQWiG versucht, den Effekt mittels theoretischer Modellierung verschiedener Screening-Szenarien auf einen Nutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte aufzuzeigen. Völlig unrealistisch erscheint dabei insbesondere die Annahme einer 100%-igen Teilnahmequote bei der Modellierung [1-5]. Zudem fehlen bei der Betrachtung der Modellierung die Erkenntnisse zum Effekt der Vorsorgekoloskopie auf klinisch relevante Endpunkte aus den unten beschriebenen Studien [1,2].	Die Referenzfallanalyse stellt aus Perspektive der Teilnehmenden dar, was für eine Kohorte von Männern bzw. Frauen mit einer regelmäßigen und vollständigen Teilnahme am Screening (100 % Teilnahme) und vollständigen Adhärenz bei Abklärung von positiven Befunden und Surveillance zu erwarten ist. Im Abschlussbericht wird im Rahmen von Basisfall- und Sensitivitätsanalysen die Teilnahmewahrscheinlichkeit variiert (siehe Abschnitt A6.1.6).  Die Ergebnisse einer der beiden in der Stellungnahme erwähnten Studien werden im Abschlussbericht im Rahmen der Modellierung berücksichtigt (siehe Würdigung zu 2) und 3)).

Tabelle 35: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
2)	<p><b>Erkenntnisse aus 2 Schlüsselpublikationen zum Darmkrebscreening</b></p> <p>Die in unseren Augen wesentliche, weil als einzige randomisiert und kontrolliert durchgeführte Studie zur Effektivität des Koloskopiescreenings (NordICC-Studie aus 2022 [1]) hat keinen Einzug in den Vorbericht erhalten. Das übergeordnete Ziel der NORDICC-Studie war es gewesen, die Benefits der Vorsorgekoloskopie als Bevölkerungsscreening zu quantifizieren. Dazu wurden knapp 85.000 Menschen im Verhältnis 1:2 zu Screening bzw. Nichtscreening (usual-care) randomisiert. Primäre Endpunkte waren das Auftreten eines kolorektalen Karzinoms und die damit assoziierte Mortalität. Als sekundärer Endpunkt wurde die all-cause-mortality analysiert. Kolonkrebsinzidenz, Kolonkrebsmortalität und Gesamtmortalität wurden über 10 Jahre nachbeobachtet.</p> <p>Bei der Intention-to-treat-Analyse konnte eine absolute Reduktion der Kolonkrebsinzidenz um 0,22%-Punkte in der Screeninggruppe 0,98% vs 1,20% (RR 0,82; 95%CI 0,70-0,93) gezeigt werden. Die kolorektale Krebsmortalität war in der Screeninggruppe (statistisch nicht signifikant) um 0,03%-Punkte niedriger (0,28% vs 0,31%; 95% CI 0,64 - 1,16) im Gegensatz zur usual-care Gruppe. Die 10 Jahre Gesamtmortalität war mit 11,03% bzw. 11,04% nahezu identisch. Die „number needed to invite“ für ein verhindertes Kolon-Karzinom lag bei 455.</p> <p>Da die tatsächliche Teilnahme am Screening in der Interventionsgruppe nur bei gut 42% lag wurde neben einer Intention-to-treat-Analyse auch eine Per-protocol-Analyse durchgeführt. Die Gesamtmortalität veränderte sich dadurch nicht, und selbst bei der Per-protocol Analyse konnte lediglich eine Senkung der krebsbezogenen Mortalitäts von 0,15%-Punkten gezeigt werden.</p> <p>Zusammenfassend konnte die NORDICC Studie allenfalls nur sehr kleine patientenrelevante Effekte der Vorsorge-Koloskopie auf Inzidenz und Mortalität zeigen. Bei einem stärker auf Risikofaktoren (z.B. familiäres Risiko) ausgerichteten Screening könnte der relative Screeningeffekt ggf. gesteigert werden - dies wurde aber nicht untersucht und ist auch nicht Gegenstand der jetzigen Bewertung durch das IQWiG.</p>	<p>Da in der NordICC-Studie ausschließlich Personen ab 55 Jahren eingeschlossen wurden, können die Ergebnisse dieser Studie keinen Beitrag zur Beantwortung der Berichtsfragestellungen leisten. Folglich wurde die NordICC-Studie nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.</p> <p>Die Ergebnisse der NordICC-Studie werden im Abschlussbericht gleichwohl im Rahmen der Modellierung zur externen Validierung herangezogen. Ein Vergleich der Modellierungsergebnisse mit den Ergebnissen der NordICC-Studie erbrachte eine hohe Übereinstimmung (siehe Abschnitt A6.4.1). Zudem wird die NordICC-Studie – neben anderen RCTs zum KRK-Screening – bei der Modellierung von Szenarien mit alternativen Teilnahmewahrscheinlichkeiten im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse berücksichtigt (siehe Abschnitt A6.1.6).</p>

Tabelle 35: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
3)	<p>Eine zweite wichtigen Veröffentlichung (COLONPREV aus 2025 [2]) fehlt ebenfalls in dem Bericht aus dem IQWiG. Castells und Kollegen berichten in The Lancet über die Ergebnisse von COLONPREV, der ersten randomisierten Studie, in der immunochemische Stuhltests und Koloskopien verglichen wurden. In dieser Studie wurden mehr als 57.000 Männer und Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren in Spanien zufällig einer einmaligen Koloskopie oder einem alle zwei Jahre durchgeführten immunochemischen Stuhltest zugewiesen. Der primäre Endpunkt war die Mortalität durch Darmkrebs nach 10 Jahren, und zu den sekundären Endpunkten gehörte die Inzidenz von Darmkrebs. Nach 10 Jahren betrug das absolute Risiko der Mortalität durch Darmkrebs 0,22 % bei den Teilnehmenden der Koloskopie-Gruppe im Vergleich zu 0,24 % bei den Teilnehmenden der immunochemischen Stuhltestgruppe (Risikodifferenz <math>-0,02</math> % [95 % CI <math>-0,10</math> bis <math>0,06</math>]). Diesen Ergebnissen zufolge war das immunochemische Stuhltest-Screening nach 10 Jahren der Koloskopie nicht unterlegen. Die Darmkrebsinzidenz war ebenfalls in beiden Gruppen ähnlich (1,13 % in der Koloskopie-Gruppe gegenüber 1,22 % in der Gruppe mit immunochemischem Stuhltest; Risikodifferenz <math>-0,09</math> % [95 % KI <math>-0,28</math> bis <math>0,10</math>]).</p> <p>Da in der COLONPREV-Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Screeningstrategien (Koloskopie vs immunochemischen Stuhltests) hinsichtlich der Inzidenz und Mortalität von Darmkrebs festgestellt wurden, könnten mit nur einem Drittel der benötigten Koloskopien gleichwertige patientenorientierte Endpunkte erzielt werden. Angesichts der insgesamt knappen Ressourcen im Gesundheitswesen und des zusätzlich erheblichen auch patientenseitigen Aufwandes mit in der Regel 2-tägiger Arbeitsunfähigkeit wäre dies durchaus ein wünschenswerter Nebeneffekt.</p>	<p>Da in der COLONPREV-Studie ausschließlich Personen ab 50 Jahren eingeschlossen wurden und da in der Studie ein koloskopiebasiertes Screening mit einem iFOBT-basierten Screening verglichen wurde, können die Ergebnisse dieser Studie keinen Beitrag zur Beantwortung der Berichtsfragestellungen leisten. Folglich wurde die COLONPREV-Studie nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.</p> <p>Zum in der COLONPREV-Studie durchgeführten Vergleich (koloskopie-basiertes vs. iFOBT-basiertes Screening) sind auf Basis der Modellierung keine Aussagen möglich, da in der Modellierung koloskopie- und iFOBT-basierte Strategien ausschließlich getrennt betrachtet wurden. Um die Ergebnisse der COLONPREV-Studie wie die Ergebnisse der NordICC-Studie zur externen Validierung heranzuziehen, hätten die Modellparameter an die Bedingungen der COLONPREV-Studie angeglichen werden müssen. Aufgrund der getrennten Betrachtung koloskopie- und iFOBT-basierter Strategien erfolgte dies jedoch nicht.</p> <p>Die Ergebnisse der COLONPREV-Studie wurden jedoch – neben anderen RCTs zum KRK-Screening – bei der Modellierung von Szenarien mit alternativen Teilnahmewahrscheinlichkeiten berücksichtigt (siehe Abschnitt A6.1.6).</p>

Tabelle 35: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
4)	Wir weisen auch darauf hin, dass die diskutierten verlängerten Screeningintervalle bezüglich Koloskopie unzureichend untersucht sind. Vor diesem Hintergrund ist eine Vorverlegung des Angebotes präventiver Koloskopien – insbesondere bei gleichzeitig bestehender kritischer Versorgungslage in der Endoskopie - nicht zu rechtfertigen.	In der Stellungnahme wird auf einen Mangel an empirischer Evidenz zur Frage des Abstands der Koloskopien im koloskopiebasierten Screening verwiesen. Dieser Umstand ist jedoch nicht als etwas zu werten, das die Ergebnisse der Modellierung zweifelhaft erscheinen lässt, sondern vielmehr als einer der Beweggründe für die Durchführung einer Modellierung u. a. zu dieser Frage.  Es ergibt sich keine Änderung im Bericht.
5)	<b>Teilnahmequoten liegen weit unter 100%</b> Beide oben dargestellten Studien zeigen (wie viele anderen auch [u.a. 1-5]) eine Teilnahmequote an Screeningverfahren von 30- 60%. Also weit entfernt von der angenommenen Teilnehmerquote des IQWiG von 100%. Das IQWiG selber verweist auf diese Limitation in der Modellierung. Wir möchten explizit darauf hinweisen, dass die errechneten Effekte daher nicht realistisch sind!	Siehe Würdigung zu 1). Die beiden erwähnten Studien NordICC und COLONPREV wurden bei der Modellierung von Szenarien mit alternativen Teilnahmewahrscheinlichkeiten im Abschlussbericht berücksichtigt (siehe Abschnitt A6.1.6).
6)	<b>Die Ergebnisse weiterer Studien könnten hier mehr Klarheit bringen</b> Zwei weitere randomisierte Studien sind derzeit im Gange: die US-amerikanische CONFIRM-Studie, in der eine einmalige Koloskopie mit jährlichen immunochemischen Stuhltests verglichen wird, und die schwedische SCREESCO-Studie, in der eine einmalige Koloskopie, zweijährliche immunochemische Stuhltests und keine Vorsorgeuntersuchung verglichen werden [6,7]. Die erwarteten Ergebnisse dieser Studien und die Ergebnisse der längeren Nachbeobachtung aus den COLONPREV- und NordICC-Studien könnten unser Verständnis der vergleichenden Wirksamkeit von Darmkrebs-Screeningtests verändern.	Die beiden in der Stellungnahme erwähnten Studien sind nicht geeignet, einen Beitrag zur Beantwortung der Berichtsfragestellungen zu leisten: In der CONFIRM-Studie werden ausschließlich Personen ab 50 Jahren eingeschlossen. Zudem werden ein koloskopiebasiertes Screening mit einem iFOBT-basierten Screening verglichen. Diese Studie erfüllt demnach nicht die Einschlusskriterien E1 (Population) und E3 (Vergleichsintervention) der Nutzenbewertung (siehe Abschnitt A2.1.1). In der SCREESCO-Studie wurden ausschließlich Personen ab 59 Jahren eingeschlossen. Diese Studie erfüllt demnach nicht das Einschlusskriterium E1 (Population) (siehe Abschnitt A2.1.1).  Es ergibt sich keine Änderung im Bericht.

Tabelle 35: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
7)	<p>Die meisten Länder verfügen mittlerweile über Bevölkerungs-Screeningprogramme für Darmkrebs, sodass es unwahrscheinlich ist, dass neue Studien beginnen werden. Die einzige Möglichkeit, den Nutzen neuer, aufkommender Screeningtests zu bewerten, sind vergleichende Studien, die in Screeningprogramme eingebettet sind [8]. Einige eingebettete Studien laufen bereits in Norwegen und Polen (Vergleich von Sigmoidoskopie, Koloskopie und immunochemischen Stuhltests) sowie in den Niederlanden (Vergleich von 2- und 3-jährigen immunochemischen Stuhltest-Screening-Intervallen) [8,9].</p>	<p>Der Hinweis auf laufende Studien ist hilfreich, hat aber, solange noch keine Ergebnisse vorliegen, keine Auswirkung auf den hier vorliegenden Bericht.</p>
8)	<p><b>Fazit</b></p> <p>Vor dem Hintergrund der bereits jetzt vorliegenden kritischen Versorgungslage in Deutschland und der insgesamt schwachen Evidenzlage ist eine Ausweitung des Darmkrebs-Screeningprogrammes mittels Koloskopie zum jetzigen Zeitpunkt aus Sicht der DEGAM nicht vertretbar. Diskutabel ist aufgrund der jetzigen Datenlage die Einführung eines immunologischen Stuhltests alle 2 Jahre ab dem 45. Geburtstag bis zum Alter von 75 Jahren bei gleichzeitiger, rein risikoadaptierter Indikationsstellung bei dem Koloskopie-Screening.</p>	<p>Wie im Vorbericht bereits ausgeführt, wird keine Empfehlung konkreter Screeningstrategien auf Basis der Modellierungsergebnisse getroffen, da dies einer Festlegung eines Schwellenwerts für ein akzeptables Verhältnis (z. B. Anzahl an zusätzlichen Koloskopien pro 1 gewonnen Lebensjahr) bedarf. Eine solche Festlegung wäre mit einer Werteentscheidung verbunden und wird daher im Bericht nicht vorgenommen. Es wurden stattdessen mehrere Screeningstrategien, die aufgrund ihrer Position auf oder nahe der Effizienzgrenze als mögliche Modifikationen des bestehenden KRK-Screenings in Betracht kommen, exemplarisch hervorgehoben.</p> <p>Ein risikoadaptiertes Screening war nicht Gegenstand des IQWiG-Auftrags, sodass zur Effektivität eines KRK-Screenings, das die Identifikation von Risikopersonen beinhaltet, auf Basis der Modellierung keine Aussagen getroffen werden können.</p> <p>Es ergibt sich keine Änderung im Bericht.</p>

Tabelle 35: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
<b>Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) e. V.</b>		
9)	<p><b>1. Bewertung des IQWiG-Berichts</b></p> <p>Die DGVS unterstützt die zentralen Aussagen und Schlussfolgerungen des aktuellen IQWiG-Berichts ausdrücklich. Die vorgelegten Analysen und insbesondere die durchgeführte Modellierung liefern wichtige Grundlagen für die Weiterentwicklung der Darmkrebsvorsorge in Deutschland. Gleichzeitig weist die DGVS darauf hin, dass die im Bericht verwendeten Teilnahmedaten idealisierte Annahmen widerspiegeln. In der realen Versorgung ist die Compliance erfahrungsgemäß geringer, was bei der Interpretation der Modellierungen berücksichtigt werden muss. Dies wird im IQWiG Bericht ebenfalls adressiert.</p>	Siehe Würdigung zu 1).
10)	<p><b>2. Empfehlungen zur Koloskopie</b></p> <p>Die DGVS spricht sich – in Übereinstimmung mit der vom IQWiG vorgenommenen Modellierung - für eine Absenkung des Einstiegsalters für die Vorsorgekoloskopie auf 45 Jahre aus. Ein Untersuchungsintervall von 15 Jahren wird als sinnvoll erachtet, da es sowohl medizinisch begründet als auch organisatorisch umsetzbar ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die obere Altersgrenze sollte bei 75 Jahren liegen, da ab diesem Alter das Risiko für Komplikationen den potenziellen Nutzen übersteigt.</li> <li>• Aus Sicht der DGVS sollten drei Vorsorgekoloskopien im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung abgedeckt werden. Die Durchführung von 3 Vorsorgekoloskopien trägt der Demographie in Deutschland Rechnung. Eine Ausweitung auf vier Untersuchungen würde das Gesundheitssystem unverhältnismäßig belasten.</li> </ul>	<p>Zum Status der im Rahmen der Modellierung hervorgehobenen Strategien siehe Würdigung zu 8) . In Bezug auf die Befürwortung einer „Absenkung des Einstiegsalters für die Vorsorgekoloskopie auf 45 Jahre“ in der Stellungnahme, die sich „in Übereinstimmung mit der vom IQWiG vorgenommenen Modellierung“ befinden solle, ist einzuwenden, dass im vorliegenden Bericht keine konkreten Screeningstrategien empfohlen werden (und folglich auch nicht die in der Stellungnahme erwähnte).</p> <p>In der Stellungnahme wird eine obere Altersgrenze von 75 Jahren vorgeschlagen und damit begründet, dass ab diesem Alter das Risiko für Komplikationen den potenziellen Nutzen übersteige. Es wurde jedoch keine diese Aussage stützende Literatur zitiert. Da im vorliegenden Bericht unerwünschte Ereignisse nicht altersspezifisch modelliert wurden, ist auf Basis der Modellierungsergebnisse ein Rückschluss auf eine obere Altersgrenze, die über altersabhängig unterschiedliche Komplikationsraten begründet wird, nicht möglich. Auch war die Prüfung einer oberen Altersgrenze nicht Teil des IQWiG-Auftrags.</p> <p>Es ergibt sich keine Änderung im Bericht.</p>

Tabelle 35: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
11)	<p><b>3. Empfehlungen zum iFOBT/FIT</b></p> <p>Die DGVS befürwortet – ebenfalls in Übereinstimmung mit der vom IQWiG durchgeführten Modellierung - die Einführung des iFOBT/FIT bereits ab 35 Jahren in einem zweijährigen Intervall. Damit kann eine frühere Identifikation von Risikopersonen erreicht werden, insbesondere bei Personen, die die Koloskopie nicht wahrnehmen.</p>	<p>Zum Status der im Rahmen der Modellierung hervorgehobenen Strategien und zu einem risikoadaptierten Screening siehe Würdigung zu 8). In Bezug auf die Befürwortung einer „Einführung des iFOBT/FIT bereits ab 35 Jahren in einem zweijährigen Intervall“, die sich „in Übereinstimmung mit der vom IQWiG durchgeführten Modellierung“ befinden solle, ist einzuwenden, dass im vorliegenden Bericht keine konkreten Screeningstrategien empfohlen werden (und folglich auch nicht die in der Stellungnahme erwähnte).</p>
12)	<p>Ein zentraler Punkt ist die Standardisierung und Vereinheitlichung der verwendeten Testsysteme. Unterschiede in Sensitivität, Spezifität und insbesondere in den Cut-off-Werten führen derzeit zu erheblichen Variationen in der Testgüte. Eine Harmonisierung ist notwendig, um verlässliche und vergleichbare Ergebnisse sicherzustellen.</p>	<p>Die Bewertung von Qualitätsanforderungen an KRK-Screeningtests war nicht Teil des IQWiG-Auftrags. Erwartbare Unterschiede in der Sensitivität der kommerziell verfügbaren Tests wurden im Rahmen von deterministischen Sensitivitätsanalysen bei der Modellierung betrachtet, ohne dass sich hierbei die Variation der Testgüte bedeutsam auf ausgewählte Endpunkte auswirkte.</p>
13)	<p><b>4. Umgang mit Geschlechterunterschieden</b></p> <p>Die DGVS spricht sich gegen unterschiedliche Altersgrenzen für Männer und Frauen aus. Obwohl epidemiologische Unterschiede bestehen, wären geschlechtsspezifische Altersmodelle in der Praxis kaum durchsetzbar und würden die Akzeptanz der Vorsorgeprogramme gefährden.</p> <p>Stattdessen empfiehlt die DGVS größere, einheitliche Altersspannen, die für beide Geschlechter gelten. Gleichzeitig sollte evaluiert werden, ob dieses Vorgehen unter gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten tragfähig ist.</p>	<p>Für die Modellierung wurden geschlechtsspezifische Analysen durchgeführt. Die exemplarisch hervorgehobenen Strategien unterscheiden sich dabei zum Teil zwischen Männern und Frauen. Diese Ergebnisse stellen jedoch weder Empfehlungen für konkrete geschlechtsspezifische Strategien dar, noch legen sie zwangsläufig eine nach dem Geschlecht differenzierte Ausgestaltung des KRK-Screenings nahe. Zum Status der im Rahmen der Modellierung hervorgehobenen Strategien siehe Würdigung zu 8).</p> <p>Es ergibt sich keine Änderung im Bericht.</p>

## 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. van Toledo D, JEG IJ, Bossuyt PMM et al. Serrated polyp detection and risk of interval post-colonoscopy colorectal cancer: a population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; 7(8): 747-754. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00090-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00090-5).
38. 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>.
39. 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>.
40. 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/>.
41. 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>.
42. 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>.

43. 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>.
44. Suzumura EA, de Oliveira Ascef B, Maia FHA et al. Methodological guidelines and publications of benefit-risk assessment for health technology assessment: a scoping review. *BMJ Open* 2024; 14(6): e086603. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-086603>.
45. 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>.
46. 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>.
47. 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).
48. 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>.
49. 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).
50. 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>.
51. 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>.
52. 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>.
53. Whyne 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>.

54. 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: 25.02.2026]. URL: <https://www.thaiclinicaltrials.org/show/TCTR20160410001>.
55. 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>.
56. 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>.
57. 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>.
58. 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>.
59. 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>.
60. 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>.
61. 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>.
62. 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>.
63. 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>.

64. 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>.
65. 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>.
66. 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>.
67. 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>.
68. 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>.
69. 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).
70. 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>.
71. 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).
72. Gies A, Cuk K, Schrotz-King P et al. Direct Comparison of Diagnostic Performance of 9 Quantitative Fecal Immunochemical Tests for Colorectal Cancer Screening. *Gastroenterology* 2018; 154(1): 93-104. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.09.018>.
73. Zentrum für Krebsregisterdaten. Epidemiologischer Datensatz des ZfKD auf Basis der Landeskrebsregisterdaten, verfügbare Diagnosejahre bis 2023 [unveröffentlicht]. 2025.

74. 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>.
75. Dräther H, Tillmanns H, Eymers E et al. Früherkennungsmonitor 2023; Inanspruchnahme von Krebs-Früherkennungsleistungen der GKV [online]. 2023 [Zugriff: 23.01.2026]. URL: [https://mail.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Forschung\\_Projekte/Ambulante\\_Versorgung/wido\\_amb\\_frueherkennungsmonitor\\_2023.pdf](https://mail.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Forschung_Projekte/Ambulante_Versorgung/wido_amb_frueherkennungsmonitor_2023.pdf).
76. Tillmanns HS, G; Dräther, H; Wissenschaftliches Institut der AOK (WIDÖ),. Querschnittsanalyse zum Darmkrebs-Screening bei Versicherten der AOK; Zur Inanspruchnahme des reformierten Darmkrebs-Screenings in den Jahren 2018 und 2019 [online]. 2021 [Zugriff: 23.01.2026]. URL: [https://mail.wido.de/publikationen-produkte/publikationsdatenbank/?L=0&tx\\_publicationdatabase\\_search%5Baction%5D=search&tx\\_publicationdatabase\\_search%5Bcontroller%5D=Search&cHash=f69ac9ef97283b8874682e4a904abe58](https://mail.wido.de/publikationen-produkte/publikationsdatenbank/?L=0&tx_publicationdatabase_search%5Baction%5D=search&tx_publicationdatabase_search%5Bcontroller%5D=Search&cHash=f69ac9ef97283b8874682e4a904abe58).
77. Epping J, Geyer S, Eberhard S et al. Völlig unterschiedlich oder doch recht ähnlich? Die soziodemografische Struktur der AOK Niedersachsen im Vergleich zur niedersächsischen und bundesweiten Allgemein- und Erwerbsbevölkerung. Gesundheitswesen 2021; 83(S 02): S77-S86. <https://doi.org/10.1055/a-1553-3565>.
78. Starker A, Buttman-Schweiger N, Kraywinkel K et al. Inanspruchnahme der Darmspiegelung in Deutschland; Fact sheet. Journal of Health Monitoring 2017; 2(4): 81-87. <https://doi.org/10.17886/RKI-GBE-2017-115>.
79. Brinkmann M, Schaubert K, Krüger K et al. Die Sigmoidoskopie als evidenzbasiertes Screeningverfahren für Darm-krebs – eine mögliche Option?; Ergebnisbericht (gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF) [online]. 2024 [Zugriff: 26.01.2026]. URL: <https://innovationsfonds.g-ba.de/projekte/sigmo.207#ergebnisse-und-beschluss>.
80. Forsberg A, Westerberg M, Metcalfe C et al. Once-only colonoscopy or two rounds of faecal immunochemical testing 2 years apart for colorectal cancer screening (SCREESCO): preliminary report of a randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022; 7(6): 513-521. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00473-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00473-8).
81. Castells A, Quintero E, Bujanda L et al. Effect of invitation to colonoscopy versus faecal immunochemical test screening on colorectal cancer mortality (COLONPREV): a pragmatic, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet 2025; 405(10486): 1231-1239. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)00145-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00145-X).
82. Quintero E, Castells A, Bujanda L et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. N Engl J Med 2012; 366(8): 697-706. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1108895>.

83. Segnan N, Senore C, Andreoni B et al. Comparing attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and FIT for colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 2007; 132(7): 2304-2312. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.030>.
84. Levi Z, Birkenfeld S, Vilkin A et al. A higher detection rate for colorectal cancer and advanced adenomatous polyp for screening with immunochemical fecal occult blood test than guaiac fecal occult blood test, despite lower compliance rate. A prospective, controlled, feasibility study. *Int J Cancer* 2011; 128(10): 2415-2424. <https://doi.org/10.1002/ijc.25574>.
85. Bretthauer M, Loberg M, Wieszczy P et al. Effect of Colonoscopy Screening on Risks of Colorectal Cancer and Related Death. *N Engl J Med* 2022; 387(17): 1547-1556. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208375>.
86. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2021 – 2023 [online]. 2021 [Zugriff: 24.02.2026]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/fruehere\\_ausgaben/fruehere\\_ausgaben\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/fruehere_ausgaben/fruehere_ausgaben_node.html).
87. 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).
88. Wieszczy P, Kaminski MF, Loberg M et al. Estimation of overdiagnosis in colorectal cancer screening with sigmoidoscopy and faecal occult blood testing: comparison of simulation models. *BMJ Open* 2021; 11(4): e042158. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-042158>.
89. Carter JL, Coletti RJ, Harris RP. Quantifying and monitoring overdiagnosis in cancer screening: a systematic review of methods. *BMJ* 2015; 350: g7773. <https://doi.org/10.1136/bmj.g7773>.
90. 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>.
91. 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>.
92. 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>.
93. 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>.

94. 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>.
95. 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>.
96. 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>.
97. 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>.
98. 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>.
99. 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>.
100. 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.
101. 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>.
102. 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>.
103. 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, Helsingen 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. Shaukat 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>.
3. Shaukat A, Das TS, Shahin G et al. Increasing Colorectal Cancer Screening in an Urban Black Community: A Pilot Randomized Clinical Trial of Multilevel Interventions. *Dig Dis Sci* 2025; 70(1): 115–118. <https://doi.org/10.1007/s10620-024-08773-3>.

**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, Princic 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. Chiu HM, Chen SL, Su CW et al. Long-Term Effectiveness Associated With Fecal Immunochemical Testing for Early-Age Screening. *JAMA Oncology* 2025; 11(8): 846–854. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2025.1433>.
3. 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>.

4. 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>.
5. 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>.
6. 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>.
7. Kong Y, Liu, Ma Y et al. Effect of colonoscopy screening on the risk of colorectal cancer in China: a follow-up study. *Front Oncol* 2025; 15: 1689066. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1689066>.
8. 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>.
9. 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>.
10. 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>.
11. 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>.
12. 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>.
13. 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>.
14. 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>.
15. Walker G, Balasubramanya S, Bowen J et al. Triaging colorectal urgent referrals in the COVID-19 era using faecal immunochemical testing: a prospective UK real-world multicentre cohort study. *BMJ Open Gastroenterology* 2025; 12: e001749. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2025-001749>.

16. 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>.

17. 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>.

18. 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. Shaukat 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 (Studententyp)**

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 [96].

Tabelle 36: Bewertung der Informationsbeschaffung zur systematischen Übersicht Lin 2021

Lin 2021 [3,45]	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 [41,97] 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 [97], und 2008 [98] und der 2002 erschienenen USPSTF-Recommendation [99] 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 [100] – 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 [100] – 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]

#	Searches
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 18, 2025

Es wurden folgende Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [101] – 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/

	Searches
10	Colonography, Computed Tomographic/
11	(colonoscop* or sigmoidoscop* or colonograph*).ti,ab.
12	Occult Blood/
13	Guaiaic/
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	exp Randomized controlled Trial/
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 2025 December 17

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Wong [100] – 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/1-4
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. or NCT*.ui.)
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 2025

#	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 tumo?r? or adenomatous* or adenocarcinoma* or adenoma* or polyp*)):ti,ab
#4	#1 OR #2 OR #3
#5	[mh ^"Mass Screening"]
#6	MeSH descriptor: [Early Detection of Cancer] this term only and with qualifier(s): [methods - MT]
#7	(screening* or screened*):ti,ab,kw
#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 ^"Guaiaic"]
#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 *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))) with Publication Year from 2019 to 2025, in Trials

## Suche nach Primärstudien Fragestellung 2

### MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to December 18, 2025

Es wurden folgende Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [101] – 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	exp Randomized controlled Trial/
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/

	Searches
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 December 17

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Wong [100] – 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 tumo?r? 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

#	Searches
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. or NCT*.ui.)
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 11 of 12, November 2025

#	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

#	Searches
#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 haemocult OR hemocult 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 haemocult OR hemocult 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/>

<b>Suchbegriffe</b>
---------------------

Diagnostik
------------

**IQWiG**

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

<b>Suchbegriffe</b>
---------------------

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 [100] – High specificity strategy (adaptiert)
- Diagnosestudien: Haynes [102] – Top three search strategies for optimising sensitivity and specificity.
- Unerwünschte Ereignisse: Golder [103] – 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

#	Searches
5	exp Colonoscopy/
6	Colonography, Computed Tomographic/
7	Occult Blood/
8	Guaiaac/
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

#### **A14 Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen**

Im Folgenden sind die Beziehungen der externen Sachverständigen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

##### **Externe Sachverständige**

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>
Robert Hüneburg	ja	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Beate Jahn	ja	ja	nein	ja	nein	nein	ja
Gaby Sroczynski	ja	ja	nein	ja	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?