

Evaluationsbericht

(gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)



Konsortialführung:	Kassenärztliche Vereinigung Bayerns (KVB)
Förderkennzeichen:	01NVF17026
Akronym:	FARKOR
Projekttitel:	Vorsorge bei familiärem Risiko für das kolorektale Karzinom (KRK)
Autoren:	Teil 1: Epidemiologische Evaluation Raphael Rehms, Sabine Hoffmann, Doris Lindörfer, Alexander Crispin, Ulrich Mansmann Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie Ludwig-Maximilians-Universität München Teil 2: Gesundheitsökonomische Evaluation Gaby Sroczynski, Lára R. Hallsson, Nikolai Mühlberger, Beate Jahn, Uwe Siebert. UMIT – Private Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik und Technologie, Department für Public Health, Versorgungsforschung und Health Technology Assessment, Institut für Public Health, Medical Decision Making und HTA.
Förderzeitraum:	1. Oktober 2017 – 30. September 2021

Evaluationsbericht – Teil 1

(gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)

Konsortialführung:	Kassenärztliche Vereinigung Bayerns (KVB)
Förderkennzeichen:	01NVF17026
Akronym:	FARKOR
Projekttitel:	Vorsorge bei familiärem Risiko für das kolorektale Karzinom (KRK)
Autoren:	Raphael Rehms, Sabine Hoffmann, Doris Lindörfer, Alexander Crispin, Ulrich Mansmann Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie Ludwig-Maximilians-Universität München
Förderzeitraum:	1. Oktober 2017 – 30. September 2021

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis.....	3
II.	Abbildungsverzeichnis	4
III.	Tabellenverzeichnis.....	6
1.	Ausgangslage und Ziele.....	8
1.1.	Hintergrund	8
1.2.	Ziele von FARKOR	8
2.	Darstellung der neuen Versorgungsform	8
2.1.	Ablauf des Screeningprogramms	8
2.2.	Rekrutierung.....	10
3.	Darstellung des Evaluationsdesigns.....	11
3.1.	Fragestellungen	11
3.2.	Studiendesign	11
3.3.	Fallzahlberechnung	12
3.4.	Zielparameter	13
3.5.	Einflussgrößen	14
3.6.	Datenerhebung und Datenschutz	14
3.7.	Krankenkassendaten	19
3.8.	Datenaufbereitung	19
3.9.	Statistische Auswertung.....	25
4.	Ergebnisse der Evaluation.....	26
4.1.	Prozessevaluation.....	26
4.2.	Effektevaluation	48
4.3.	Analyse zu im Rahmen des Projekts aufgetretenen Komplikationen.....	65
5.	Vergleich der FARKOR-Teilnehmer mit der Population der teilnahmeberechtigten Versicherten	65
5.1.	Teilnehmerselektion.....	65
5.2.	Ableich der FARKOR-Daten mit den individualisierten Krankenkassendaten	66

Akronym: FARKOR

Förderkennzeichen: 01NVF17026

6. Schlussfolgerungen und Empfehlungen des Evaluators.....	68
7. Literaturverzeichnis	72
8. Anhang	73
9. Anlagen	73

I. Abkürzungsverzeichnis

BKK LV Bayern	Betriebskrankenkassen Landesverband Bayern
BSNR	Betriebsstättennummer
DMF	Datentreuhandstelle der Medizinischen Fakultät
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EDF	Effektiver Freiheitsgrad
EFA	Einfachen Familienanamnese
FARKOR	Vorsorge bei familiärem Risiko für das kolorektale Karzinom
GAM	Generalisiertes additives Modell
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungspositionen
IBE	Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie
IBEAS	IBE-Auswertungsstelle
IBEITKS	IBE, Lehrstuhl für Biometrie und Bioinformatik, IT-Abteilung
KRK	Kolorektales Karzinom
KVB	Kassenärztliche Vereinigung Bayerns
KVNR	Krankenversichertennummer
LANR	Lebenslange Arztnummer
RSA	Rivest-Shamir-Adleman-Kryptosystem
SDM	Shared Decision Making
SFTP	Secure File Transfer Protocol
TK	Techniker-Krankenkasse
vdek	Verband der Ersatzkassen e. V.
VFA	Vertiefte Familienanamnese
iFOBT	immunologischer Test auf okkultes Blut
pEFA	Positive einfache Familienanamnese

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Patientenpfad im FARKOR-Projekt	10
Abbildung 2: Datenfluss	16
Abbildung 3: Regionale Unterschiede der Teilnahmebereitschaft.....	27
Abbildung 4: Zeitraum in dem Ärzte, die im Rahmen des Projekts iFOBTs ausgegeben haben, aktiv waren.....	28
Abbildung 5: Zeitraum, in dem Ärzte, die Koloskopien durchgeführt haben, aktiv waren	28
Abbildung 6: Kumulierte Anzahl der im Rahmen von FARKOR durchgeführten einfachen Familienanamnesen (hellblau) und der positiven einfachen Familienanamnesen (dunkelblau). In Orange ist zudem der Anteil der positiven einfachen Familienanamnesen abgebildet.....	29
Abbildung 7: Kumulierte Anzahl der im Rahmen von FARKOR durchgeführten iFOBTs	30
Abbildung 8: Kumulierte Anzahl der im Rahmen von FARKOR durchgeführten Koloskopien.	30
Abbildung 9: Teilnehmerpfade innerhalb des FARKOR-Programms	31
Abbildung 10: Gesprächszeitpunkte VFA und SDM. Die Farben codieren die Information über ein früheres oder späteres Stattfinden der VFA. Zusätzlich ist der Bereich von ± 30 Tagen als Linie eingetragen.....	32
Abbildung 11: Altersverteilung der Teilnehmer, bei denen eine einfache Familienanamnese erhoben wurde.....	34
Abbildung 12: Anzahl an positiven einfachen Familienanamnesen aufgeteilt nach Altersgruppen. In hellblau ist der Anteil an Frauen dargestellt, in dunkelblau der Anteil der Männer	34
Abbildung 13: Geschätzter geschlechtsspezifischer marginaler Effekt vom Alter auf die logarithmierte Chance, eine Risikoperson zu sein aufgeschlüsselt nach Geschlecht.....	35
Abbildung 14: Anzahl an vertieften Familienanamnesen, aufgeteilt nach Altersgruppen. In hellblau ist der Anteil an Frauen dargestellt, in dunkelblau der Anteil der Männer.....	36
Abbildung 15: Anteile bei Männern und Frauen am Shared Decision Making (SDM), aufgeschlüsselt nach Altersgruppen.	37
Abbildung 16: Geschätzter marginaler Effekt vom Alter auf die logarithmierte Chance, sich für eine Koloskopie zu entscheiden, aufgeschlüsselt nach Geschlecht (M-Männer, W-Frauen).	38
Abbildung 17: Detektionsraten für Polypen, Adenome, fortgeschrittene Adenome, und Karzinome mit zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen. Die vertikalen Linien sind die Vergleichsraten aus Kretschmann et al. (2018). Schwarz repräsentiert die Gesamtpopulation, hellblau Frauen und dunkelblau Männer.....	53
Abbildung 18: Detektionsraten für Polypen, getrennt nach Geschlecht und Altersgruppe. In schwarz ist zusätzlich die kombinierte Rate abgebildet.	54
Abbildung 19: Detektionsraten für Adenome, getrennt nach Geschlecht und Altersgruppe. In schwarz ist zusätzlich die kombinierte Rate abgebildet.	55
Abbildung 20: Detektionsraten für gefundenen fortgeschrittene Adenome (geschlechtsspezifisch nach Altersgruppen)	56
Abbildung 21: Detektionsraten für Polypen, Adenome, fortgeschrittene Adenome, und Karzinome mit zugehörigen Konfidenzintervallen in der FARKOR-Per-Protocol-Population. Die vertikalen Linien sind die Vergleichsraten aus Kretschmann et al. (2018). Schwarz repräsentiert die PP-Gesamtpopulation, hellblau Frauen und dunkelblau Männer.....	58
Abbildung 22: Verteilung der iFOBT-Ergebnisse in den einzelnen Altersgruppen, aufgeteilt nach Geschlecht: (a) Männer, (b) Frauen.	60

Akronym: FARKOR

Förderkennzeichen: 01NVF17026

Abbildung 23: Geschätzter marginaler Effekt vom Alter auf die logarithmierte Chance für ein positives iFOBT-Ergebnis, aufgeschlüsselt nach Geschlecht.....	61
Abbildung 24: Prävalenz von Polypen nach Altersgruppe und Geschlecht bei FARKOR-Teilnehmern	63
Abbildung 25: Anzahl an Personen, bei denen es im Rahmen einer Koloskopie zu einer Polypektomie gekommen ist, aufgeschlüsselt nach Altersgruppen. In hellblau ist der Anteil an Frauen dargestellt, in dunkelblau der Anteil der Männer	64
Abbildung 26: Alters- und Geschlechtsverteilungen von teilnahmeberechtigten Versicherten und FARKOR-Teilnehmern.....	66

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Power einer Studie mit entsprechender Fallzahl (Zeilen) und gegebener Nichtunterlegenheitsschranke (Spalte).....	12
Tabelle 2: Korrektur fehlerhafter Angaben zum Geburtsjahr.....	21
Tabelle 3: Motivation zur Teilnahme	26
Tabelle 4: Geschlechtsspezifische Informationen zur Verteilung des Alters in der einfachen Familienanamnese	32
Tabelle 5: Geschlechtsspezifische Verteilungen der Altersgruppen (M-Männer; W-Frauen). 33	
Tabelle 6: Deskriptive Statistiken zu FARKOR-Teilnehmern bei denen eine einfache Familienanamnese durchgeführt wurde. Für Alter, Größe, Gewicht und Body Mass Index (BMI) wird jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung (in Klammern) angegeben. 33	
Tabelle 7: Zusammenfassung des geschätzten Modells mit Wahrscheinlichkeit, eine Risikoperson zu sein in Abhängigkeit von Geschlecht und Alter.	35
Tabelle 8: Effekt des Alters und des Geschlechts auf die Entscheidung für eine Koloskopie bzw. iFOBTs als Screeningmaßnahme berechnet.	38
Tabelle 9: Deskriptive Statistiken zu Patienten die einen iFOBT oder eine Koloskopie in Anspruch genommen haben. Für das Alter wird der Mittelwert und die Standardabweichung (in Klammern) angegeben.	38
Tabelle 10: Dokumentierte erbliche Darmkrebserkrankungen in FARKOR.....	39
Tabelle 11. Familiäre Darmkrebsbelastung nach EFA.....	40
Tabelle 12: Angaben in der EFA zu jungen Verwandten mit Darmkrebs.....	40
Tabelle 13: Zahlen von Familien mit mindestens zwei Verwandten mit Darmkrebs	40
Tabelle 14: Familien mit Verwandten, die zwei oder mehr metachrone KRK-Diagnosen haben	40
Tabelle 15: Zahlen zu Familien mit mindestens einem komplexen Kriterium.....	41
Tabelle 16: Angaben zu vor dem Programmeintritt durchgeführte Koloskopien	41
Tabelle 17: Angaben zu vor dem Programmeintritt durchgeführte iFOBTs	42
Tabelle 18: Angaben zur Risikowahrnehmung der FARKOR Teilnehmer.....	42
Tabelle 19: Angaben zur Risikowahrnehmung für Teilnehmer der EFA	42
Tabelle 20: Angaben zur Selbsteinschätzung und Nutzung von Vorsorgemaßnahmen: Personen mit/ohne vorheriger Koloskopie.....	43
Tabelle 21: Angaben zur Selbsteinschätzung und Nutzung von Vorsorgemaßnahmen: Personen mit/ohne vorherigem iFOBT.	43
Tabelle 22: Vertiefte Familienanamnese (VFA): Geschlechtsverteilung.....	43
Tabelle 23: Geschlechtsspezifische Altersverteilung in der vertieften Familienanamnese (VFA)	44
Tabelle 24: Geschlechtsspezifische Verteilung der Altersgruppen bei Teilnehmern der VFA. 44	
Tabelle 25: Angaben zu dokumentierten erblichen Darmkrebserkrankungen bei Teilnehmern der VFA	44
Tabelle 26: Erfüllungsgrad der Risikokriterien in der vertieften Familienanamnese (VFA)	45

Tabelle 27: Simultaner Erfüllungsgrad der vier Risikokriterien in der vertieften Familien Anamnese.....	45
Tabelle 28: Konsistenz in den Angaben zu Kriterium EFA-3 und VFA-1.....	46
Tabelle 29: Konsistenz in den Angaben zu Kriterium EFA-5 und VFA-3.....	46
Tabelle 30: Konsistenz in den Angaben zu Kriterium EFA-1 und VFA-3.....	47
Tabelle 31: Konsistenz der EFA mit den aus den Stammbäumen abgeleiteten Aussagen	47
Tabelle 32: Konsistenz der VFA mit den aus den Stammbäumen abgeleiteten Aussagen.....	47
Tabelle 33: Bei FARKOR-Teilnehmern gefundenen Polypen (geschlechtsspezifisch nach Altersgruppen)	49
Tabelle 34: Bei FARKOR-Teilnehmern gefundenen Adenome (geschlechtsspezifisch nach Altersgruppen)	49
Tabelle 35: Bei FARKOR-Teilnehmern gefundenen fortgeschrittene Adenome (geschlechtsspezifisch nach Altersgruppen)	50
Tabelle 36: Bei FARKOR-Teilnehmern entdeckte kolorektale Karzinome	50
Tabelle 37: Detektionsraten nach Kretschmann.....	51
Tabelle 38: Detektionsraten der Intention-to-treat-Analyse mit gesamten Programmdurchlauf	52
Tabelle 39: Detektionsraten für gefundenen Polypen (geschlechtsspezifisch nach Altersgruppen)	54
Tabelle 40: Detektionsraten für gefundenen Adenome (geschlechtsspezifisch nach Altersgruppen)	55
Tabelle 41: Detektionsraten für gefundenen kolorektale Karzinome (geschlechtsspezifisch nach Altersgruppen).....	55
Tabelle 42: Detektionsraten der koloskopierten Teilnehmer.....	56
Tabelle 43: Detektionsraten in der Per-Protocol-Population von FARKOR-Teilnehmern	57
Tabelle 44: Detektionsraten in der FARKOR-Per-Protocol-Population.....	59
Tabelle 45: Regressionsmodell: Assoziation zwischen Geschlecht und positivem iFOBT.	60
Tabelle 46: Regressionsmodell: Assoziation zwischen Alter, Geschlecht und positivem iFOBT.	61
Tabelle 47: Informationen zu iFOBT-Ergebnissen in der Risikogruppe C.1 (Personen mit erstgradigen Verwandten, die mit KRK diagnostiziert wurden)	61
Tabelle 48: Informationen zu iFOBT-Ergebnissen in der Risikogruppe C.2 (Personen mit zweitgradigen Verwandten, die mit KRK diagnostiziert wurden).....	62
Tabelle 49: Multiplizität der im FARKOR-Programm gefundenen Polypen.	62
Tabelle 50: Angaben zu den vorgenommenen Biopsien	64

1. Ausgangslage und Ziele

1.1. Hintergrund

Das kolorektale Karzinom (KRK) ist weltweit die dritthäufigste bösartige Erkrankung und die zweithäufigste tödliche Krebserkrankung in den Industrieländern (Bray et al., 2018). In Deutschland werden jährlich über 60.000 Menschen mit KRK diagnostiziert und ca. 25.000 Patienten sterben mit KRK bzw. an dessen Folgen. Somit ist das KRK die zweithäufigste tödliche Krebserkrankung und Todesursache in Deutschland. Die meisten Fälle von KRK entwickeln sich langsam aus präkanzerösen Vorstufen (Adenomen). Existierende Screeningmaßnahmen zur Früherkennung gestatten eine effiziente frühzeitige Behandlung dieser Vorstufen und damit eine Reduktion von KRK-Inzidenz und -Mortalität (Brenner et al., 2014; Atkin et al., 2010; Shaukat et al., 2013; Brenner et al., 2016).

In Deutschland sind geeignete Screeningmaßnahmen ab einem gewissen Alter vorgesehen. Es werden jedoch gut 10% aller KRK vor dem 55. Lebensjahr diagnostiziert¹. Außerdem wurde in epidemiologischen Studien gezeigt, dass Menschen mit einer familiären Belastung ein 2- bis 4-fach so hohes Risiko besitzen, Darmkrebs zu entwickeln (Brenner et al., 2008). Somit hat diese Gruppe ein genauso hohes Risiko ein KRK zu entwickeln, wie Menschen, die 10 bis 15 Jahre älter sind (Waldmann et al., 2009). Eine Analyse der Swedish Family-Cancer Database mit 10,2 Millionen Datensätzen bezifferten Hemminki and Czene (2002) den Anteil von KRK-Patienten mit familiärer Belastung mit 10,11%. Trotzdem existiert für diese Gruppe kein risikoangepasstes Screeningprogramm.

1.2. Ziele von FARKOR

Ziel von FARKOR war es, familiär mit Darmkrebs belasteten Versicherten im Alter von 25 bis unter 50 Jahren eine risikoangepasste Darmkrebsvorsorge anzubieten und damit die Sterblichkeit an kolorektalem Karzinom zu senken. Es sollte weiterhin geprüft werden, ob sich in der über das Programm ausgewählten Personengruppe ein effektives und sicheres Screening durchführen lässt.

2. Darstellung der neuen Versorgungsform

2.1. Ablauf des Screeningprogramms

FARKOR wurde in Bayern in Praxen teilnehmender Kassenärzte durchgeführt. Potenzielle Zielpersonen wurden um ihre Zustimmung zur Teilnahme gebeten (Informed Consent) und unter einem Pseudonym ("FARKOR-ID") registriert und im weiteren Verlauf identifiziert.

Basierend auf einer einfachen Familienanamnese, welche durch die teilnehmenden Ärzte durchgeführt wurde, teilte man die Projektteilnehmer in eine Interventionsgruppe mit familiärem Darmkrebsrisiko und in eine Gruppe ohne familiäres Darmkrebsrisiko ein.

Bei dieser Einteilung wurden die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien in der Interventionsgruppe berücksichtigt: Eingeschlossen wurden 25- bis unter 50-jährige mit familiär erhöhtem KRK-Risiko. Ausgeschlossen wurden Personen, für die bereits adäquate Versorgungsangebote

¹ Nach eigenen Berechnungen auf der Basis der Inzidenztabelle für das Jahr 2017 im Einzugsgebiet des Tumorregisters München am Tumorzentrum München wurden 2017 4,54% aller kolorektalen Karzinome bei unter 50- und 11,02% bei unter 55jährigen diagnostiziert (https://www.tumorregister_muenchen.de/facts/incidence.php, Tumorregister (2021)).

existierten. Insbesondere hatte man Patienten mit erhöhtem KRK-Risiko aufgrund bekannter Vorerkrankungen (bekannte familiäre adenomatöse Polyposis, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn), Nachsorgepatienten nach Vorbehandlung wegen kolorektalen Karzinomen) ausgeschlossen, sowie Patienten über 50 Jahren für die bereits bestehende Angebote zur KRK-Früherkennung bestanden.

Wie in Abbildung 1 dargestellt, war geplant, Teilnehmer mit einer positiven einfachen Familienanamnese (pEFA) zu einem persönlichen Gespräch einzuladen. Ziel dieses Arzt-Patienten-Gesprächs war eine gemeinschaftliche Entscheidung über das weitere Prozedere (Shared Decision Making, SDM). Hierbei konnte sich ein FARKOR-Teilnehmer für folgende Maßnahmen entscheiden:

- Einen iFOBT: Im Falle eines positiven Befundes wurde dem Projektteilnehmer eine Abklärung durch eine kurative Koloskopie angeboten.
- Eine Früherkennungskoloskopie.
- Keine Früherkennungsmaßnahmen.

Des Weiteren wurden Teilnehmer zu einer vertieften Familienanamnese eingeladen, in der ein Familienstammbaum erarbeitet und bestimmt wurde, wie sehr dieser Familienstammbaum vom Bild einer Familie mit sporadischem Auftreten von KRK abwich². Des Weiteren wurden alle Projektteilnehmer (d.h. Personen in der Interventionsgruppe und in der Gruppe ohne familiäre Vorbelastung) eingeladen, mit Hilfe ihrer FARKOR-ID einen Online-Fragebogen zu ihren Lebensgewohnheiten auszufüllen. Dieser Online-Fragebogen, der an einen Fragebogen der vorausgegangenen RaPS-Studie (www.rapsstudie.de/raps/) angelehnt wurde, besteht aus Fragen zu Vorerkrankungen, in Anspruch genommenen Früherkennungsmaßnahmen, Lebensgewohnheiten (z.B. Rauchen, Alkoholkonsum, Ernährung, sportliche Aktivität, Medikamentenkonsum) sowie anthropometrischen und soziodemographischen Angaben (u.a. Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Bildungsgrad).

² Tatsächlich wurde nur für einen Teil der Interventionsgruppe eine vertiefte Familienanamnese durchgeführt. Diese fand in den meisten Fällen zum selben Zeitpunkt wie wie das Shared Decision Making statt. Kapitel 4.1.6 präsentiert für diese Beobachtung eine detailliertere Analyse.

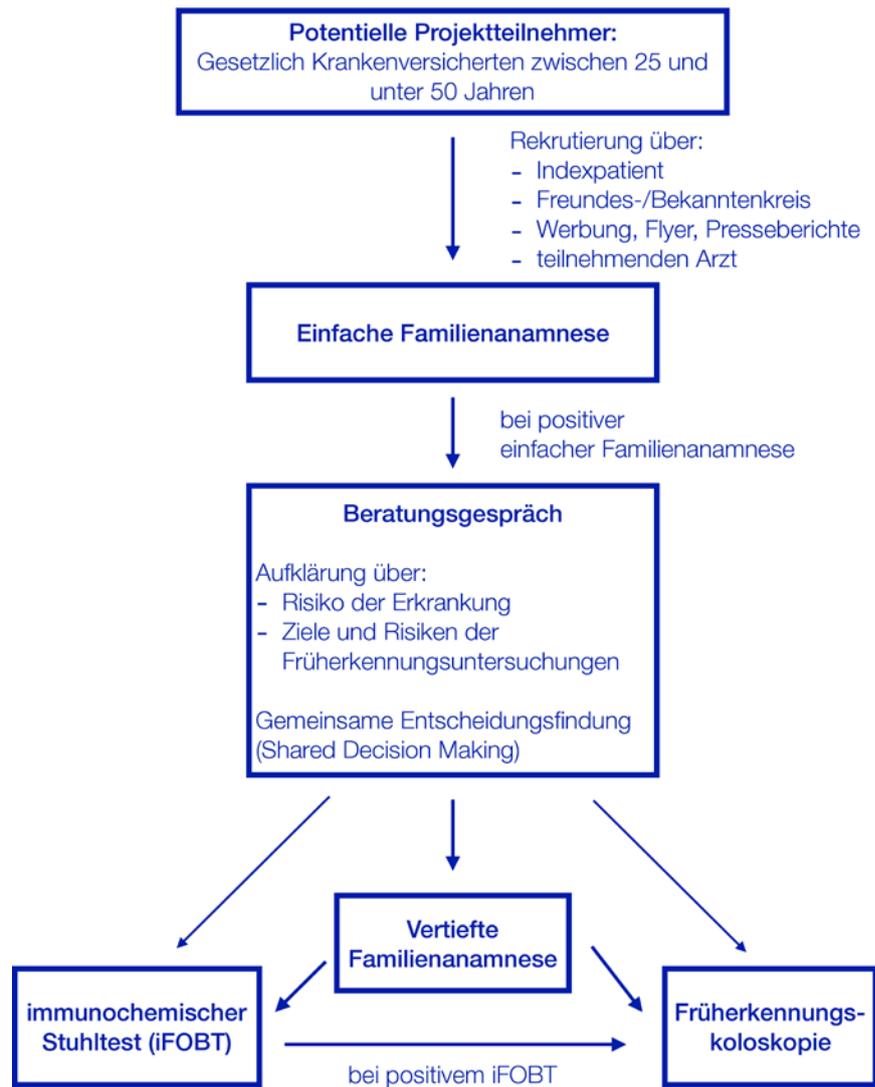


Abbildung 1: Patientenpfad im FARKOR-Projekt

2.2. Rekrutierung

Teilnehmer wurden im Zeitraum vom 18. Oktober 2018 bis zum 31. März 2021 rekrutiert. Die Rekrutierung sollte multimodal erfolgen. Geplant war die schriftliche Information von Versicherten mit KRK-Diagnose innerhalb der vorausgegangenen 18 Monate (Indexpatienten) durch ihre Krankenkassen über das möglicherweise erhöhte KRK-Risiko ihrer Angehörigen im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung. Des Weiteren konnten Ärzte ein internetbasiertes Training zur Erkennung von Patienten mit familiärer Belastung absolvieren. Als FARKOR-Ärzte konnten diese anschließend selbständig potenzielle Teilnehmer für FARKOR rekrutieren. Ein weiterer Rekrutierungsansatz war eine öffentliche Kampagne mit Werbung in verschiedenen Medien und einer Internetseite (<https://www.darmkrebs-in-der-familie.de/>), welche Interessenten über das Projekt und FARKOR-Ärzte in Wohnortnähe informierte.

Eine detaillierte Analyse zur Rekrutierung ist in Kapitel 4.1 zu finden. Hierbei sind Analysen zur Rekrutierung der Ärzte und zur Durchführung der öffentlichen Kampagne nicht Teil der Evaluation. Alle Teilnehmer gaben ihre Einwilligungserklärung zur Teilnahme an FARKOR.

3. Darstellung des Evaluationsdesigns

3.1. Fragestellungen

Die im Rahmen des Projekts erhobenen Daten wurden als prospektive, populationsbasierte Interventionsstudie ausgewertet. Insbesondere sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- Prozessevaluation:
 - Gab es Selektionseffekte in der Teilnahmebereitschaft am Screening?
 - Gab es regionale oder fachgruppenspezifische Unterschiede in der Teilnahmequote?
- Effektevaluation:
 - Sind 25- bis unter 50-jährige mit familiärer Vorbelastung eine Risikogruppe, in der risikoadaptiertes Screening indiziert ist?
- Gesundheitsökonomische Evaluation:
 - Wie ist die gesundheitsökonomische Kosten-Nutzen-Effektivität des Programms?

3.2. Studiendesign

Es handelt sich bei der Evaluation von FARKOR um eine prospektive populationsbasierte Beobachtungsstudie.

3.2.1. Grundgesamtheit

Frauen und Männer im Alter von 25 bis unter 50 Jahre mit potenziellem familiärem Risiko für KRK.

3.2.2. Studienteilnehmer

Rekrutiert wurden Mitglieder der teilnehmenden gesetzlichen Krankenversicherungen (AOK Bayern - Die Gesundheitskasse, Verband der Ersatzkassen e. V. (vdek, unter anderem BARMER, DAK-Gesundheit, Techniker Krankenkasse (TK) und KNAPPSCHAFT) sowie der teilnehmenden Betriebskrankenkassen des Landesverbandes Bayern (BKK LV Bayern). Als Studienteilnehmer gelten Personen, die ihre Einwilligungserklärung zur Teilnahme am FARKOR-Programm gegeben haben und die in Kapitel 2.1 genannten Einschlusskriterien erfüllen. Die Studienpopulation untergliederte sich in folgende Untergruppen:

- Alle GKV-Versicherten
- Alle GKV-Versicherten mit einfacher Familienanamnese (EFA) in FARKOR
- Alle GKV-Versicherten mit positiver EFA (pEFA) in FARKOR (Interventionsgruppe)
- Alle Mitglieder der Interventionsgruppe mit vertiefter Familienanamnese (VFA)
- Alle Mitglieder der Interventionsgruppe mit iFOBT
- Alle Mitglieder der Interventionsgruppe mit Koloskopie

- Alle GKV-Versicherten mit Koloskopie im Rahmen von FARKOR
- Personen, die im Programm eingeschrieben waren, aber eine Koloskopie außerhalb des Programms erhalten haben

3.3. Fallzahlberechnung

Bei der Fallzahlberechnung wurden Überlegungen zu einer einarmigen Nichtunterlegenheitsstudie mit binärem Outcome angestellt. Ziel der FARKOR-Studie war der Nachweis einer ausreichend hohen Detektionsrate an Adenomen und Karzinomen bei Teilnehmern mit Koloskopie im Rahmen des Programms. Unter der Annahme einer mit herkömmlichen Koloskopiescreening-Populationen übereinstimmenden Detektionsrate von 10% sollte auf einem Signifikanzniveau von 5% mit einer Power von 80% die Nichtunterlegenheit der Detektionsrate in FARKOR nachgewiesen werden. Damit sollte das Ergebnis der Studie ein Konfidenzintervall für die Detektionsrate aufdecken, das rechts der Marke 10% minus der Nichtunterlegenheitsschranke liegt und somit eine Detektionsrate belegt, die mindestens 10% minus Nichtunterlegenheitsschranke beträgt, wenn die wahre Detektionsrate mit 10% angenommen werden kann (Alternative). Die Nullhypothese dieser Studie besagte: Die Detektionsrate ist geringer als 10% minus der Nichtunterlegenheitsschranke. Dabei wurde eine Nichtunterlegenheitsschranke von 2% betrachtet.

Tabelle 1 zeigt die Power einer Studie mit entsprechender Fallzahl (Zeilen) und gegebener Nichtunterlegenheitsschranke (Spalte): Um bei einer Nichtunterlegenheitsschranke von 2% eine Power von 80% zu erreichen, wurde eine Gruppengröße von 1700 Teilnehmern mit Koloskopie als nötig betrachtet.

Die Berechnung der Fallzahl war vor allem in der Planungsphase des Projekts relevant. Für die finale Evaluation sind die theoretischen Fallzahlen jedoch nicht ausschlaggebend, da hierfür die erhobenen Studiendaten genutzt wurden. Es konnten trotz einer geringeren realisierten Fallzahl die interessierenden Effekte nachgewiesen werden. Die detaillierten Ergebnisse hierzu sind in Kapitel 4.2 (Effektevaluation) zu finden.

Tabelle 1: Power einer Studie mit entsprechender Fallzahl (Zeilen) und gegebener Nichtunterlegenheitsschranke (Spalte)

	0.02	0.025	0.03	0.035	0.04
600	0.3635	0.5161	0.7299	0.8489	0.9278
700	0.4148	0.6151	0.7974	0.8854	0.9607
800	0.4702	0.6591	0.8374	0.9309	0.9835
900	0.5142	0.7335	0.8807	0.9597	0.9910
1000	0.5573	0.7531	0.9065	0.9675	0.9930
1100	0.5923	0.8017	0.9318	0.9804	0.9971
1200	0.6233	0.8477	0.9457	0.9897	0.9996
1300	0.6888	0.8775	0.9675	0.9932	0.9996
1400	0.7204	0.9041	0.9755	0.9976	0.9998
1500	0.7415	0.9069	0.9809	0.9975	0.9999
1600	0.7885	0.9309	0.9890	0.9985	0.9999
1700	0.8005	0.9489	0.9899	0.9996	1.0000
1800	0.8145	0.9568	0.9943	0.9996	1.0000
1900	0.8529	0.9658	0.9968	0.9998	1.0000
2000	0.8643	0.9738	0.9964	0.9999	1.0000

3.4. Zielparameter

3.4.1. Parameter der Prozessqualität

- Teilnahmequote: Anteil der Versicherten mit EFA an allen Teilnahmeberechtigten
- Anteil der positiven bzw. negativen EFA an allen einfachen Familienanamnesen
- Anteil mit VFA
- Anteil der Teilnehmer, die das Angebot vorgezogener Früherkennungsmaßnahmen nutzen
- Anteil der Teilnehmer, die einen immunologischen Stuhltest auf okkultes Blut (iFOBT) nutzen
- Anteil der Teilnehmer, die eine Früherkennungskoloskopie nutzen

3.4.2. Epidemiologische Zielparameter

- Entwicklung der in der FARKOR-Dokumentation erfassten Koloskopie-Zahlen bei Teilnehmern in der Altersgruppe 25 bis unter 50 Jahren im niedergelassenen Bereich
- Monitoring der Koloskopie-Zahlen im klinischen Sektor in der Zielgruppe anhand der Abrechnungsdaten der Krankenkassen gemäß §301 SGB V (OPS-Codes 1-650, 1-44)
- Monitoring der Koloskopie-Zahlen im ambulanten Sektor außerhalb des Programms anhand von Abrechnungsdaten der Krankenkassen
- Testgüte der iFOBT: Häufigkeit richtig- und falsch-positiver iFOBT-Ergebnisse
- Entdeckungsraten von kolorektalen Karzinomen und Adenomen (auf der Basis der FARKOR-Dokumentation bzw. der Krankenhausabrechnungsdaten der Krankenkassen gemäß §301 SGB V sowie der Abrechnungsdaten aus dem ambulanten Sektor)
- In der FARKOR-Dokumentation dokumentierte Koloskopie-Komplikationen
- In der FARKOR-Dokumentation dokumentierte Koloskopie-Ergebnisse von Programmteilnehmern und Nicht-Teilnehmern: Verteilungen von unauffälligen Befunden, Adenomen, fortgeschrittenen Adenomen, fortgeschrittenen Neoplasien und KRK
- In der FARKOR-Dokumentation dokumentierte Stadienverteilungen der entdeckten Karzinome
- Monitoring der im klinischen Sektor in der Zielgruppe diagnostizierten KRK bzw. KRK-Vorstufen anhand von Routinedaten der Krankenkassen gemäß §301 SGB V (ICD-Codes C18, C19, C20, D12)
- Monitoring der außerhalb des Programms im ambulanten Sektor entdeckten KRK bzw. KRK-Vorstufen anhand der Abrechnungsdaten der Krankenkassen (Rückschluss auf die Stadienverteilung der KRK anhand von dokumentierten Begleittherapien wie Chemotherapie, Strahlentherapie, Radiochemotherapie sowie Teilresektionen von Leber und Lunge).

3.5. Einflussgrößen

- Alter
- Geschlecht
- Wohnort (erste drei Stellen der PLZ)
- Familienanamnese
- Fachgebiet des Arztes, der die vereinfachte FA erhebt (zur Evaluation etwaigen Weiterbildungsbedarfs)³ Erstkontakt vermittelt über Indexpatient vs. Selbstrekrutierung

3.6. Datenerhebung und Datenschutz

3.6.1. Beteiligte Stellen

Am FARKOR-Projekt waren folgende Personen und Stellen beteiligt:

Indexpatienten: Die teilnehmenden Krankenkassen schrieben neu erkrankte KRK-Patienten aus dem Kreis ihrer Versicherten mit der Bitte an, ihre Verwandten über deren erhöhtes KRK-Risiko zu informieren. Die Indexpatienten waren nicht die Zielgruppe von FARKOR im engeren Sinne, konnten aber ein Informationsgespräch durch einen FARKOR-Arzt beanspruchen. Eine Identifizierung der Indexpatienten im FARKOR-Projekt war ausgeschlossen, da keine personenbezogenen Merkmale erhoben wurden. Es erfolgte auch keine Verknüpfung der Indexpatienten mit eventuellen FARKOR-Projektteilnehmern.

Teilnehmer: FARKOR-Teilnehmer wurden von Ärzten in das Projekt eingeschlossen und gaben hierbei Daten wie Informationen über Geburtsjahr, Geschlecht und familiäre Belastung an.

Ärzte: Die Anamnesegespräche und Untersuchungen im Rahmen des FARKOR-Projekts konnten pro Teilnehmer von verschiedenen Ärzten erbracht werden. Die Untersuchungen wurden webbasiert dokumentiert, abgeschickt und auf einem Server bei der KVB gespeichert. Nach Versand konnte der Arzt seine ausgefüllten Bögen im Dokumentationsportal nicht mehr einsehen. Eine Einsicht in Dokumentationen anderer teilnehmender Ärzte war nicht möglich.

Kassenärztliche Vereinigung Bayerns (KVB): Die KVB war verantwortlich für die Abrechnung der ärztlichen Leistungen und der Wahrung der Betroffenenrechte (EU-DSGVO). Die KVB war Ansprechpartner für FARKOR Projektteilnehmer bei Anfragen und Beschwerden.

KVB FARKOR-IT: Dort stand der Server, auf dem alle Daten aus Arztkontakten mit FARKOR-Teilnehmern gespeichert wurden. Eine Ausnahme war der Lebensstilfragebogen. Dieser wurde nicht während eines Arztkontaktes erhoben, sondern vom Studienteilnehmer über eine sichere Internetverbindung auf einem Server im IBE eingegeben. Der Studienteilnehmer identifizierte sich hierbei mit seiner FARKOR-ID. Die medizinischen Daten und die FARKOR-ID wurden mit dem für das FARKOR-Projekt kreierte öffentlichen RSA-Schlüssel (Rivest–Shamir–Adleman-Kryptosystem, RSA) des IBE verschlüsselt. Die Krankenversicherungsnummer (KVNR), die lebenslange Arztnummer (LANR), die Betriebsstättennummer der Arztpraxis (BSNR) und die Krankenkasse des Teilnehmers wurden nur für den Transport per Secure File Transfer Protocol (SFTP) verschlüsselt.

³ Eine Analyse zu den Fachgebieten der teilnehmenden Ärzte war aufgrund datenschutzrechtlicher Probleme nicht umsetzbar.

Datentreuhandstelle der Medizinischen Fakultät (DMF): Die Pseudonymisierung sowie die Zusammenführung der Daten aus unterschiedlichen Datenquellen wurde durch die Datentreuhandstelle der Medizinischen Fakultät der LMU (DMF) umgesetzt.

- Die DMF lud die Daten aus der ärztlichen Dokumentation in regelmäßigen Abständen per SFTP vom Server der KVB herunter, pseudonymisierte die Daten (KVNR, LANR und BSNR), (KVNR → KVNRP1 → KVNRP2, LANR → LANRP1, BSNR → BS-NRP1), entfernte den Krankenkassenbezug und stellte die Daten der IBEAS zum Download bereit.
- Die DMF erstellte Dateien mit Informationen über Versicherte pro Krankenkasse (KVNR und KVNRP1) und stellte diese für die Krankenkassen zum Download bereit.
- Die DMF übernahm die Daten der Krankenkassen, pseudonymisierte KK-PS1 sowie KVNRP1 (KK-PS1 → KK-PS2, KVNRP1 → KVNRP2) und stellte diese der Auswertungsstelle des IBE (IBEAS) zum Download bereit. Die medizinischen Daten lagen der Datentreuhandstelle durchweg verschlüsselt vor. Die Datentreuhandstelle konnte also weder die im FARKOR-Projekt erhobenen Daten noch die FARKOR-ID, noch die von den Krankenkassen bereitgestellten Routinedaten lesen.

Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) – Lehrstuhl für Biometrie und Bioinformatik, IT-Abteilung (IBEITKS):

- Die IBEITKS erstellte eine Datei mit 200.000 FARKOR-IDs und übermittelte diese an die KVB FARKOR-IT, programmierte und hostete den Lebensstilfragebogen, der vom Teilnehmer webbasiert ausgefüllt werden konnte.
- Sie lud die FARKOR-Daten und die Krankenkassendaten von der DMF herunter und übermittelte diese an die IBE-Auswertungsstelle.
- Die FARKOR-IDs wurden kreiert, um die Daten im Lebensstilfragebogen zu erfassen. Die FARKOR-ID diente dabei als Pseudonym. Der Lebensstilfragebogen stand als Online-System zur Verfügung und wurde am IBEITKS gehostet. Der Teilnehmer konnte sich online am System mit seiner FARKOR-ID anmelden und seine Lebensstildaten erfassen. Am Ende des Tages des erstmaligen Anmeldens verfiel die Anmeldemöglichkeit mit der FARKOR-ID ohne Kennwort. Der Teilnehmer hatte die Möglichkeit, sein Kennwort zu ändern und konnte sich dann mit der FARKOR-ID und dem neuen Kennwort anmelden.

IBE-Auswertungsstelle (IBEAS):

- Die IBEAS verfügte über speziell abgesicherte Rechner, auf denen sensible Rechenoperationen stattfanden, z.B. die Erzeugung der RSA-Schlüssel und die Auswertung der Daten. Der Zugang war auf berechtigte Nutzer und auf den jeweiligen Verwendungszweck beschränkt. IBEAS und IBEITKS waren räumlich, organisatorisch und personell nicht getrennt.
- Die IBEAS erstellte ein RSA-Schlüsselpaar mit einem öffentlichen und einem privaten Schlüssel. Der öffentliche Schlüssel wurde an die KVB und die Krankenkassen übermittelt.

- In der IBEAS wurden die FARKOR-Daten und die Daten der Krankenkassen entschlüsselt.
- Hier fand die Auswertung der Daten zur Evaluation des Programms statt.

Krankenkassen:

- Die Krankenkassen verarbeiteten die Sozialdaten ihrer Versicherten zur Identifizierung der Indexpatienten und schrieben diese über den Postweg an.
- Die Krankenkassen bekamen Informationen (KVNR, KVNRP1) der FARKOR-Teilnehmer ihrer Versicherten von der DMF. Es wurden keine medizinischen Daten vom IBE an die Krankenkassen übermittelt. Die Krankenkassen übermittelten pseudonymisierte Einzeldaten an die DMF. Die medizinischen Daten wurden mit dem öffentlichen RSA-Schlüssel verschlüsselt. Die Daten waren pseudonymisiert und die medizinischen Daten waren verschlüsselt und wurden erst in der IBEAS entschlüsselt.

3.6.2. Datenfluss

Der Datenfluss im FARKOR Projekt ist in Abbildung 2 dargestellt.

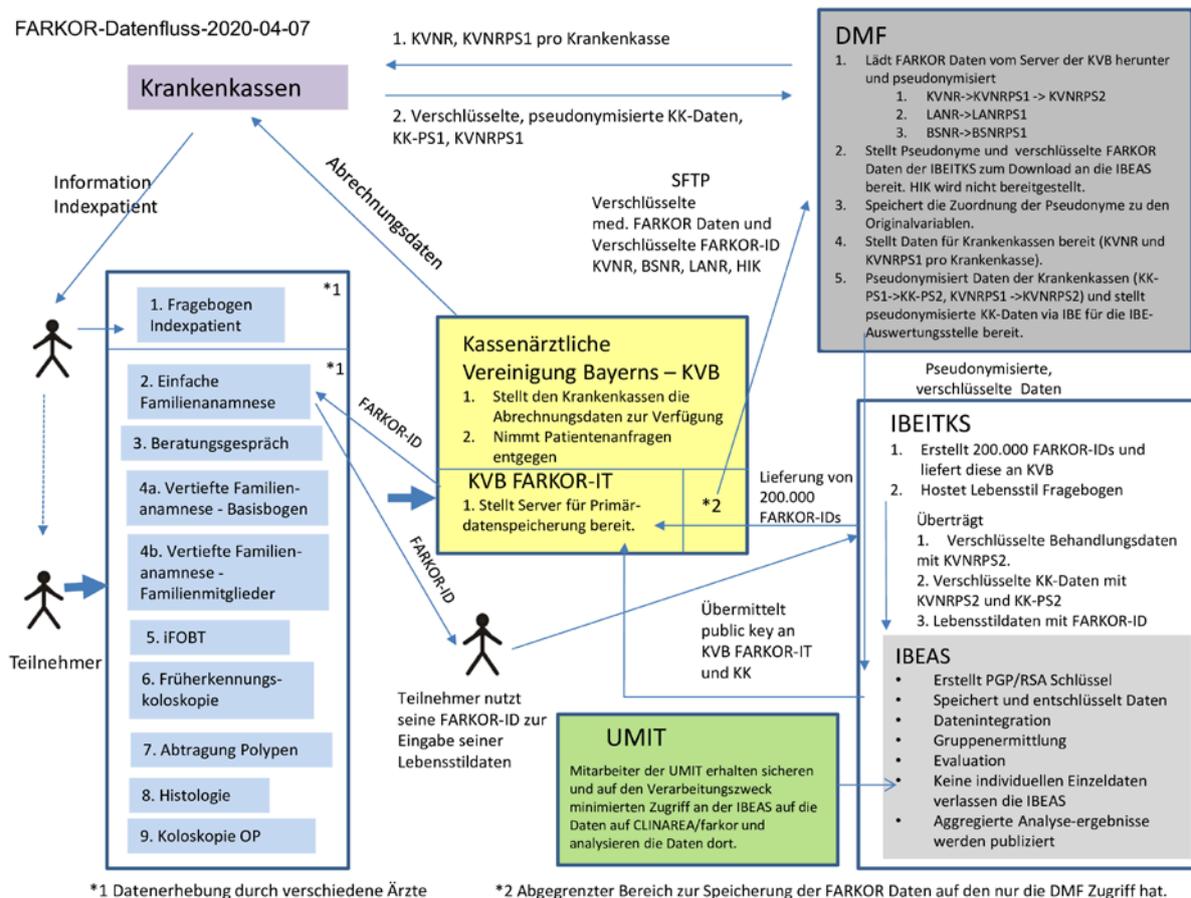


Abbildung 2: Datenfluss

Die Dokumentationsbögen wurden von den Ärzten webbasiert ausgefüllt, abgeschickt und auf dem Server bei der KVB primär verschlüsselt gespeichert. Sie lagen auf dem Server der KVB

der DMF per SFTP zum Download bereit. Die Dokumentationsbögen wurden von der Datentreuhandstelle täglich heruntergeladen und pseudonymisiert. KVNR, LANR und BSNR wurden jeweils durch Pseudonyme ersetzt:

- KVNR → KVNRP1 (für den Datenverkehr zwischen DMF und Krankenkassen) KVNRP2 (für den Datenverkehr zwischen DMF und IBEITKS)
- LANR → LANRP1
- BSNR → BSNRP1

Das Pseudonym KVNRP1 fand für den Datenaustausch zwischen DMF und Krankenkassen Verwendung. KVNRP2 wurde bei der Kommunikation zwischen DMF und IBEAS benutzt. Danach wurden die Daten bei der DMF in einem Ordner für die IBEITKS bereitgestellt.

Die IBEITKS lud diese Daten transportverschlüsselt auf die IBEAS herunter. Die IBEAS entschlüsselte und integrierte die Daten. Anschließend fand die statistische Analyse statt.

Die DMF erstellte Dateien mit der KVNR und dem KVNRP1 für jede Krankenkasse und hielt diese für die Krankenkassen zum Download bereit. Ziel dieses Datentransfers war die Information der Krankenkassen über die Projektteilnahme ihrer Versicherten.

Die Krankenkassen luden sich diese Daten herunter und erstellten Einzeldaten der Versicherten mit Informationen aus dem niedergelassenen und dem stationären Bereich sowie zu ambulanten Leistungen im Krankenhaus. Die Daten enthielten Informationen über diagnostizierte Kolonkarzinome und Adenome, sowie über durchgeführte Maßnahmen wie Koloskopien, Operationen, Strahlen- und Chemotherapien. Die Krankenkassen wiederum lieferten diese Daten mit Informationen zu diagnostizierten Kolonkarzinomen und Adenomen, sowie über durchgeführte Maßnahmen wie Koloskopien, Operationen, Strahlen- und Chemotherapien zu FARKOR Projektteilnehmern und zu Versicherten, die nicht am FARKOR-Projekt teilnahmen.

Die Krankenkassen ersetzten in allen Dateien die KVNR durch ein Pseudonym: KK-PS1. Dieses Pseudonym KK-PS1 war wichtig, da die Krankenkassen auch Datensätze von Versicherten mit Koloskopien, kolorektalen Adenomen und kolorektalen Karzinomen lieferten, die nicht am FARKOR-Programm teilnahmen. Damit die Teilnehmer in den verschiedenen Tabellen (Daten zu stationären Aufenthalten, zu ambulanten Behandlungen im Krankenhaus bzw. im niedergelassenen Sektor) eindeutig zugeordnet werden konnten, war das Pseudonym KK-PS1 unverzichtbar. Die Mitführung des Pseudonyms KVNRP1 war wichtig, damit die Krankenkassendaten von Versicherten, die bereits an FARKOR teilnehmen, mit den Dokumentationsbögen verknüpft werden konnten. Die Krankenkassen verschlüsselten alle Spalten mit medizinischen Daten, d.h. alle Spalten außer KK-PS1 und KVNRP1. Die Krankenkassen übermittelten diese Dateien mit den Variablen KK-PS1, KVNRP1 und den verschlüsselten Spalten an die DMF. Nach der Übermittlung wurde das KVNRP1 bei den Krankenkassen gelöscht.

Vom IBE wurden über die DMF keine medizinischen Daten an die Krankenkassen übermittelt. In der DMF wurden die Individualdaten pseudonymisiert (KK-PS1 → KK-PS2, KVNRP1 → KVNRP2) und für die IBEITKS zum Download bereitgestellt. Neben diesen Individualdaten zu FARKOR-Teilnehmern und erkrankten Nichtteilnehmern übermittelten die Krankenkassen aggregierte Daten über alle Versicherten der Altersgruppe 25 bis unter 50 an die DMF, welche diese auf demselben Wege wie die Individualdaten unbearbeitet an die IBEITKS weitergeleitet hat. Die Krankenkasse des Teilnehmers wurde in der DMF aus den Daten entfernt und nicht an die IBEITKS bzw. die Auswertungsstelle übermittelt. Somit war gewährleistet, dass in der Auswertungsstelle kein Rückschluss auf die Krankenkasse des Teilnehmers erfolgen konnte. Krankenkassenspezifische Auswertungen waren damit unmöglich.

Die IBEITKS übermittelte vom Server der DMF, die verschlüsselten FARKOR-Daten, sowie die Krankenkassendaten und vom eigenen Server, WWWAPP, die über vom Teilnehmer ausgefüllten Lebensstilfragebögen erhobenen Lebensstildaten an die IBEAS. In der IBEAS wurden die Daten entschlüsselt. Es erfolgte eine Integration von Arztdate (über das KVNRP2), Krankenkassendaten (über das KK-PS2) und Lebensstilfragebögen (über die FARKOR-ID) und die epidemiologische Auswertung.

3.6.3. Überprüfung und Genehmigung des Datenschutzkonzepts

- Das FARKOR-Datenschutzkonzept wurde vom lokalen Datenschutzansprechpartner des IBE, Dr. Thomas Müller, jetzt Arthur Gil, überprüft und als Anlage zur FARKOR-Verfahrensbeschreibung in das IBE-Verfahrensverzeichnis aufgenommen.
- Die FARKOR-Verfahrensbeschreibung wurde beim behördlichen Datenschutzbeauftragten der LMU, Herrn Dr. Rolf Gemmeke, angemeldet.
- Die DMF wurde durch den Datenschutzbeauftragten der BKK überprüft. Hierzu hat am 18.07.2018 ein Audit stattgefunden.
- Beteiligung Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e. V. (TMF): Das FARKOR-Datenschutzkonzept wurde am 12.09.2018 in der Arbeitsgruppe Datenschutz der TMF e.V. in Berlin vorgestellt.
- Das FARKOR-Datenschutzkonzept wurde von der KVB dem Bayerischen Landesbeauftragten für den Datenschutz (BayLfD) vorgelegt sowie dem Bayerischen Staatsministerium für Gesundheit und Pflege zur Genehmigung eingereicht.
- Das FARKOR Datenschutzkonzept, Version 8.0 vom 07.01.2019 wurde vom BayLfD mit Schreiben vom 05.02.2019 abschließend genehmigt.

3.6.4. Amendments

Die Projektverlängerung um ein Jahr bis zum 30.09.2021 und die Bayerische Verordnung über eine vorläufige Ausgangsbeschränkung anlässlich der Corona-Pandemie, erforderten Änderungen und Anpassungen am Datenschutzkonzept. Es wurde Homeoffice für Mitarbeiter des IBE ermöglicht durch verschlüsselte, personalisierte Zugänge.

Zusätzlich gab es im Dezember 2019 eine organisatorische Umstrukturierung der IBE-Vertrauensstelle durch unmittelbare Zuordnung dieser zur Medizinischen Fakultät der LMU. Im Zuge dessen gab es eine Namensänderung zu Datentreuhandstelle der Medizinischen Fakultät (DMF). Die organisatorische Neustrukturierung der IBE-Vertrauensstelle hatte keine Auswirkungen auf die zu Beginn des Projektes festgelegten technischen Prozesse und entsprechend getroffene Sicherheitsmaßnahmen.

3.6.5. Studiendaten aus FARKOR

Die erhobenen Daten des FARKOR-Projekts ergaben sich anhand der Dokumentationsbögen, die von den teilnehmenden Ärzten ausgefüllt wurden. Diese verteilen sich auf insgesamt zehn Datensätze:

- EFA: Ergebnisse der einfachen Familienanamnese
- VFA: Erster Teil der Ergebnisse der vertieften Familienanamnese

- VFA_details: Zweiter Teil der Ergebnisse der vertieften Familienanamnese
- iFOBT: Ergebnisse der ausgegebenen iFOBTs
- IndexPatienten: Dokumentation zur Beratung von Indexpatienten
- SDM: Dokumentation zum Shared Decision Making von Risikopatienten
- Koloskopie: Ergebnisse der durchgeführten Koloskopien
- Histologie: Ergebnisse des histologischen Befundes
- Operation: Dokumentationen zu durchgeführten Operationen
- Polypektomie: Informationen zu durchgeführten Polypektomien / Abtragung Polypen

Zur Nutzung dieser Datensätze wurden die oben genannten Daten vorverarbeitet. Hierbei wurden Prüfungen in Bezug auf die Validität vorgenommen. Des Weiteren wurden die verschiedenen Datensätze zur weiteren Analyse zusammengeführt. Siehe Kapitel 3.8 für Details. Eine Liste mit allen resultierenden Variablen ist im Anhang zu finden.

3.7. Krankenkassendaten

Das FARKOR-Programm war für Teilnehmer freiwillig. Das bedeutet, dass Personen nach einer (eventuell) partiellen Teilnahme im Programm auch außerhalb des Programms Screeningmaßnahmen durchführen lassen konnten. Zur Bewertung des Programmresultates war es wichtig, ein Auftreten dieser Fälle zu untersuchen. Ein Match dieser Fälle war über Record-Linkage möglich. Hierbei wurden die FARKOR-Projektdateien mit den Daten der Krankenkassen über eine pseudonymisierte Identifikationsnummer zusammengeführt (siehe hierfür Kapitel 3.6).

3.8. Datenaufbereitung

3.8.1. Einlesen der FARKOR-Daten

Das Preprocessing der Daten erfolgte mit Hilfe des Statistical Analysis System SAS, Release 9.04.01M6P11072018 für Linux mit SAS Studio als User Interface (SAS Institute, Cary, NC, USA). Die entschlüsselten Analysedaten lagen in Form von UTF-8-kodierten Textdateien mit Semikola als Trennzeichen vor. Aus diesen wurden folgende SAS-Datensätze generiert und in einer Library namens D permanent gespeichert:

- D.IP: Dokumentation der Beratungsgespräche mit Indexpatienten
- D.BR: Dokumentation der Beratungsgespräche mit Risikopersonen und der shared decision zum weiteren Ablauf des Screening-Prozesses
- D.FA: Einfache Familienanamnesen
- D.VF: Vertiefte Familienanamnesen
- D.FV: Im Rahmen der vertieften Familienanamnese erhobene Daten zum Familienstammbaum
- D.IF: iFOBT-Ergebnisse
- D.KO: Koloskopiedokumentation
- D.PA: Dokumentation etwaiger Exzisionen von Polypen und Adenomen bei der Koloskopie

- D.HB: Histologische Befunde
- D.OP: Dokumentation von Operationen von Karzinompatienten

Daten von Teilnehmern, die bei der KVB einen Widerspruch gegen ihre initiale Einwilligung zur Projektteilnahme und zur wissenschaftlichen Analyse ihrer Daten eingelegt hatten, wurden anhand der pseudonymisierten Versichertennummer identifiziert und aus den Analysedateien gelöscht.

Bei einigen Teilnehmern waren Daten teilweise nicht online, sondern auf Papier dokumentiert worden. Die Dokumentationsbögen wurden händisch erfasst und den betroffenen Datasets D.EF, D.VF, D.FV, D.BR, D.IF sowie D.HB hinzugefügt.

3.8.2. Datenkorrekturen

Bei einzelnen Teilnehmern waren die Versichertennummern von den dokumentierenden Ärzten falsch eingegeben worden. Ein anfänglich wiederholt aufgetretener Fehler war die Verwechslung der Versichertennummer mit der Nummer der Krankenkasse, so dass die Verschlüsselung bei verschiedenen Mitgliedern derselben Krankenkasse in übereinstimmenden Pseudonymen resultierte, die eine korrekte Zuordnung der Records in den unter 3.8.1 genannten Datasets anhand dieses Pseudonyms unmöglich machte. Da dieser Fehler nicht korrigiert werden konnte, erfolgte die Zuordnung anhand eines zweiten Pseudonyms (FARKOR-ID), das ursprünglich für diesen Zweck nicht vorgesehen war.

Ein weiterer Fehler resultierte aus der Tatsache, dass Versichertennummern vereinzelt mit einem führenden Kleinbuchstaben anstelle des korrekten Großbuchstaben erfasst worden waren, so dass bei der Verschlüsselung fehlerhafte Pseudonyme generiert wurden, die wiederum eine korrekte Zuordnung der Records aus verschiedenen Datasets verhinderte. In diesen Fällen konnte die Datentreuhandstelle eine Liste mit einer Zuordnung von fehlerhaften und korrigierten Pseudonymen zur Verfügung stellen, die eine Korrektur der betroffenen Records in den Datasets D.IP, D.EF, D.VF, D.BR, D.IF, D.KO, D.OP und D.HB gestattete.

Doubletten (übereinstimmende Records) in den Datasets D.IP, D.EF, D.VF, D.BR, D.IF, D.KO, D.OP und D.HB wurden mit Hilfe der NODUPKEY-Option der SAS-Prozedur SORT eliminiert. Im Falle mehrfacher, aber unterschiedlich vollständiger Records pro Teilnehmer wurde der letzte Record verwendet, um den ersten Record zu ergänzen. Hierbei kam das UPDATE-Statement der SAS Datastep Language zum Einsatz.

3.8.3. Dummy-Kodierung von Strings aus Variablen mit Mehrfachauswahl

Im Falle von Variablen mit möglicher Mehrfachauswahl enthielten die Datensätze Zeichenketten unterschiedlicher Länge, in denen die gewählten Antwortmöglichkeiten verkettet als Texte gespeichert waren. Für jede der Antwortmöglichkeiten wurde eine numerische Variable mit den möglichen Werten 1 (Antwortoption wurde gewählt) oder 0 (Antwortmöglichkeit wurde nicht gewählt) vergeben. Dies betraf die Datensätze D.IP, D.EF, D.BR, D.IF, D.KO, D.OP und D.HB.

3.8.4. Erzeugung der Analysedatei, Generierung zusätzlicher Variabler, Korrektur fehlender und fehlerhafter Geburtsdaten, Überprüfung der Wertebereiche metrischer Variabler

Zur Erzeugung einer einzigen rechteckigen Datenmatrix erfolgte eine Zusammenführung (Merge) der genannten Datasets zum permanenten Datensatz D.BIG3. Hierbei wurden zusammengehörige Records anhand der FARKOR-ID der Teilnehmer identifiziert.

Für jede der Einzelleistungen (IP, EF, VF etc.) wurden Flags (ip_done, ef_done, vf_done etc.) erzeugt, die auf den Wert 1 gesetzt wurden, sofern die jeweilige Leistung erbracht worden war.

Vereinzelt waren bei einfachen Familienanamnesen offensichtlich falsche Geburtsjahre dokumentiert. Diese wurden wie in Tabelle 2 beschrieben korrigiert.

Tabelle 2: Korrektur fehlerhafter Angaben zum Geburtsjahr

Originale Angabe zum Geburtsjahr	Korrigierter Wert
194	1994
1069	1969
1080	1980
1091	1991
1096	1996
1097	1997

Angaben zum Geburtsdatum umfassten aus Datenschutzgründen nur Geburtsmonat und Geburtsjahr. Waren diese bei der einfachen Familienanamnese nicht erhoben worden, wurde versucht, diese Informationen der Dokumentation etwaiger weiterer Untersuchungen (vertiefte Familienanamnese, Beratungsgespräch für Risikopersonen, iFOBT, Koloskopie, Polypektomie, Operation, Histologie) zu entnehmen. Das Alter der Teilnehmer wurde als Differenz zwischen dem Datum der einfachen Familienanamnese und der Mitte des Geburtsmonats errechnet und auf ganzzahlige Altersangaben in Jahren abgerundet.

Die Wertebereiche der Angaben zum Alter sowie zu anthropometrischen Variablen wurden mit folgenden Grenzen verglichen:

- Alter: 25 bis 50 Jahre
- Körpergröße: 100 bis 250 cm
- Körpergewicht: 40 bis 200 kg

Fehlerhafte und fehlende Angaben wurden anhand der Flags *alter_na*, *groesse_na* und *gewicht_na* markiert. Im Falle gültiger Angaben nahmen diese den Wert 1 an, bei Angaben außerhalb der definierten Wertebereiche den Wert 0. Bei fehlenden Angaben wurden die Flags auf fehlende Werte gesetzt.

Zur Analyse wurden grundsätzlich nur FARKOR-Teilnehmer berücksichtigt, die sicher ein Alter von 25 bis 50 Jahren aufwiesen. Somit mussten 145 (0.55%) Teilnehmer exkludiert werden. Für 278 (1.06%) Teilnehmer war es jedoch auch nicht möglich, ein Alter zu approximieren. Diese Teilnehmer wurden ebenfalls ausgeschlossen.

3.8.5. Einlesen der Krankenkassendaten

Die von den Krankenkassen gelieferten Informationen lagen als in Form von UTF-8-kodierten Textdateien mit Semikola als Trennzeichen vor. Die von den einzelnen Kassen gelieferten Dateien umfassten jeweils:

- EBM_Niedergelassen_decrypt.csv: Gebührenordnungspositionen (GOP) des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) bzw. FARKOR-Ziffern für projektrelevante Leistungen an FARKOR-Teilnehmern, die während der Laufzeit des Programms im niedergelassenen Sektor erbracht worden waren:

- 01741: Koloskopischer Komplex gemäß den Krebsfrüherkennungsrichtlinien
- 01742: Zuschlag zu der Gebührenordnungsposition 01741
- 01743: Histologie bei Früherkennungskoloskopie
- 13421: Zusatzpauschale Koloskopie
- 13422: Zusatzpauschale (Teil-)Koloskopie
- 13423: Zusätzliche Leistungen im Zusammenhang mit den Gebührenordnungspositionen 13421 oder 13422
- 04514*: Zusatzpauschale Koloskopie
- 04518*: Zusatzpauschale (Teil-)Koloskopie und/oder Sigmoidoskopie
- 13421*: Zusatzpauschale Koloskopie
- 13422*: Zusatzpauschale (Teil-)Koloskopie
- 97790G: Früherkennungskoloskopie für Risikopatienten zwischen 25 und unter 50 Jahren
- 97790H: Kurative Koloskopie für Risikopatienten zwischen 25 und unter 50 Jahren
- 97790I: Dokumentation Früherkennungskoloskopie
- 97790J: Zuschlag für Abtragung von Polypen bei Früherkennungskoloskopie
- ICD_Ambulant_decrypt.csv, ICD_Niedergelassen_decrypt.csv und ICD_Stationaer_decrypt.csv: Schlüssel nach der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) für projektrelevante Diagnosen, die während der Laufzeit von FARKOR in Krankenhausambulanzen, von Niedergelassenen bzw. in Krankenhäusern gestellt worden waren. In diesen Dateien existierten gegebenenfalls pro Patient mehrere Records mit folgenden Informationen:
 - Krankenkassen-Pseudonym 1: Kasseninternes Pseudonym
 - Pseudonymisierte Versichertennummer: Nur bei FARKOR-Teilnehmern verfügbar, bei anderen Patienten leer
 - Quartal
 - ICD-Code
 - Diagnosesicherheit: Bei stationären Aufenthalten kodiert als H = Hauptdiagnose und N = Nebendiagnose: ansonsten G = gesichert, V = Verdacht auf, A = Ausschluss Z = Zustand nach
- OPS_Ambulant_decrypt.csv, OPS_Niedergelassen_decrypt.csv und OPS_Stationaer_decrypt.csv: Operationen- und Prozedurenschlüssel für projektrelevante Leistungen in Krankenhausambulanzen, Praxen von Niedergelassenen und bei stationären Aufenthalten. Pro Patient existierten wiederum gegebenenfalls mehrere Records mit den folgenden Variablen:
 - Krankenkassen-Pseudonym 1: Kasseninternes Pseudonym

Akronym: FARKOR

Förderkennzeichen: 01NVF17026

- Pseudonymisierte Versichertennummer: Nur bei FARKOR-Teilnehmern verfügbar, bei anderen Patienten leer
 - Quartal
 - OPS-Code
- Stammdaten_individuell_decrypt.csv: Stammdaten von individuellen Versicherten mit relevanten Diagnosen mit folgenden Variablen:
 - Krankenkassen-Pseudonym 1: Kasseninternes Pseudonym
 - Pseudonymisierte Versichertennummer: Nur bei FARKOR-Teilnehmern verfügbar, bei anderen Patienten leer
 - Geburtsjahr
 - Geschlecht
 - Erste drei Stellen der Postleitzahl des Wohnorts
 - Diagnosejahr
- Stammdaten_aggregiert_decrypt.csv: Aggregierte Stammdaten von allen Versicherten mit folgenden Variablen:
 - Geburtsjahr
 - Geschlecht
 - Erste drei Stellen der Postleitzahl des Wohnorts
 - Jahr
 - Anzahl Versicherte im gegebenen Jahr mit der jeweiligen Kombination von Geburtsjahr, Geschlecht, Postleitzahlbereich

Die Dateien wurden in temporäre SAS-Datasets eingelesen und unter den Namen WORK.ICD, WORK.OPS, WORK.EBM, WORK.STAMM_I und WORK.STAMM_A gespeichert.

3.8.6. Weitere Aufbereitung der Krankenkassendaten

Aus den ICD-Daten wurde ein permanentes Dataset D.ICD mit Dummy-Variablen für relevante Diagnosen generiert (1 = ICD-Code mit Diagnosesicherheit G oder H wurde dokumentiert; 0 = ICD-Code wurde nicht bzw. nicht mit Diagnosesicherheit G oder H dokumentiert). Der Datensatz enthielt einen Record pro Versicherten mit folgenden Variablen und dem zugehörigen Quartal, in dem die Diagnose erstmals in den Daten des Versicherten dokumentiert worden war:

- C18: Bösartige Neubildung des Kolons
- C19: Bösartige Neubildung am rektosigmoidalen Übergang
- C20: Bösartige Neubildung des Rektums
- C21: Bösartige Neubildung des Anus und des Analkanals
- D01: Alle In-situ-Tumoren
- D010: Tumor in situ des Kolons

Akronym: FARKOR

Förderkennzeichen: 01NVF17026

- D011: Tumor in situ des rektosigmoidalen Übergangs
- D012: Tumor in situ des Rektums
- D013: Tumor in situ des Anus
- D014: Tumor in situ ohne nähere Angabe
- D12: Alle gutartigen Neubildungen
- D120: Gutartige Neubildung des Zäkums
- D121: Gutartige Neubildung der Appendix vermiformis
- D122: Gutartige Neubildung des Colon ascendens
- D123: Gutartige Neubildung des Colon transversum
- D124: Gutartige Neubildung des Colon descendens
- D125: Gutartige Neubildung des Colon sigmoideum
- D126: Gutartige Neubildung des Kolons, nicht näher bezeichnet
- D127: Gutartige Neubildung des rektosigmoidalen Übergangs
- D128: Gutartige Neubildung des Rektums
- D129: Gutartige Neubildung des Analkanals und Anus

Ein analoger, permanenter Datensatz D.OPS wurde für die OPS-Codes generiert. Er enthielt einen Eintrag pro Patient mit folgenden Dummy-Variablen:

- ops_1_556: Biopsie am Kolon durch Inzision
- ops_1_557: Biopsie an Rektum und perirektalem Gewebe durch Inzision
- ops_1_65: Diagnostische Endoskopie des unteren Verdauungstraktes
- ops_5_450: Inzision des Darmes
- ops_5_452: Lokale Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe des Dickdarmes
- ops_5_455: Partielle Resektion des Dickdarmes
- ops_5_456: (Totale) Kolektomie und Proktokolektomie
- ops_5_482: Perianale lokale Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe des Rektums
- ops_5_484: Rektumresektion unter Sphinktererhaltung
- ops_8_54: Zytostatische Chemotherapie, Immuntherapie und antiretrovirale Therapie
- ops_8_52: Strahlentherapie

Die Struktur der Datensätze D.ICD und D.OPS gestattet eine Merge mit den Daten der FARKOR-Datenbank.

3.9. Statistische Auswertung

3.9.1. Software

Zur Analyse der Daten wurde die statistische Programmiersprache R in der Version 4.0.4 (R Core Team, 2021) genutzt. Die Datenverarbeitung wurde mit den zusätzlichen Programmpaketen dplyr (Wickham et al., 2021), data.table (Dowle and Srinivasan, 2020), sf (Pebesma, 2018) durchgeführt. Zur Visualisierung wurde primär ggplot2 (Wickham, 2016) und tmap (Tennekes, 2018) verwendet. Tabellen wurden zu großen Teilen automatisiert mit dem Paket xtable (Dahl et al., 2019) erzeugt. Statistische Tests und Regressionsanalysen wurden mit den Basisfunktionen und dem Paket mgcv (Wood, 2011) durchgeführt.

3.9.2. Statistische Methoden

3.9.3. Dezimalstellen

In dem folgenden Ergebnisteil werden Dezimalstellen durch einen Punkt und nicht durch ein Komma dargestellt.

3.9.4. Tests und Konfidenzintervalle

Grundsätzlich wurden zur Berechnung von Raten und deren Konfidenzintervalle die R-Funktion prop.test benutzt. Diese führt einen einfachen Proportionen -Test durch. Das Konfidenzintervall für eine binomialverteilte Zufallsvariable wird hierbei über eine Normalverteilung approximiert. Falls in der Evaluation kein Konfidenzlevel angegeben ist, kann von einem Level von $\alpha = 0.05$ ausgegangen werden. Daraus ergibt sich ein Konfidenzintervall von $1 - \alpha = 0.95$, also 95%. Hierbei wird grundsätzlich ein zweiseitiges symmetrisches Konfidenzintervall berechnet. Somit ergibt sich als untere bzw. obere Grenze ein Niveau von 2.5% bzw. 97.5%.

3.9.5. Regressionsmodelle

In der Evaluation wurden logistische Regressionsmodelle verwendet. Diese modellieren die Wahrscheinlichkeit, dass eine binäre Zielgröße Y den Wert eins annimmt (gegeben der abhängigen Variablen). Hierbei wird ein linearer Prädiktor η durch die Logit-Funktion transformiert, sodass die resultierenden Werte zwischen Null und Eins liegen und somit als Wahrscheinlichkeit interpretiert werden können.

Es wurden neben einem einfachen logistischen Modell mit binärem Zielparameter in dieser Evaluation auch sogenannte "Generalisierte Additive Modelle" (GAM) benutzt. Diese können neben linearen Einflussgrößen auch glatte Effekte enthalten. Als Modellgleichung ergibt sich:

$$P(Y = 1|X = x_i) = \frac{\exp(\eta)}{1+\exp(\eta)} \text{ wobei } \eta = \mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\beta} + \sum_{k=1}^K f_k(x_i, k).$$

Hierbei ist der erste Term der rechten Seite äquivalent zu einer klassischen logistischen Regression. Die Größen x_i sind Kovariablen, die im linearen Teil vektorisiert geschrieben sind. Der zweite Teil sind k glatte Effekte, die über sogenannte Thin Plate Regression Splines als Basisfunktionen dargestellt werden. Diese sind in der Lage, nicht-lineare Effekte zu modellieren. Die Modelle geben als Output den effektiven Freiheitsgrad (EDF) an. Dieser beschreibt die Komplexität des glatten Effekts. So steht z.B. ein EDF, der nahe an eins liegt, einen quasilinearen Effekt. Für Details zur Berechnung und verwendeten Basisfunktionen siehe z.B. Wood (2017).

4. Ergebnisse der Evaluation

4.1. Prozessevaluation

4.1.1. Motivation der Teilnehmer

Die einfache Familienanamnese (EFA) wurde für 25848 eingeschlossene Teilnehmer durchgeführt. Die Rekrutierung in die Studie wurde durch verschiedene Einflüsse motiviert. Uns interessieren dabei die folgenden drei Kategorien: (1) Motiviert durch einen Arzt, (2) Motiviert durch einen Indexpatienten und (3) sonstige Gründe. Die drei Kategorien konnten gleichzeitig relevant sein. Das Ergebnis ist in Tabelle 3 gegeben. Demnach scheinen Ärzte der wichtigste Faktor in der Identifikation von Risikopersonen zu sein. Indexpatienten waren lediglich in 65 Fällen (0.25 %) beteiligt.

Tabelle 3: Motivation zur Teilnahme

	Anzahl	Prozent [%]
Keine Motivation	216	0.8357
Nur Sonstige	1659	6.4183
Nur Indexpatient	40	0.1548
Indexpatient und Sonstige	7	0.0271
Nur Arzt	23531	91.0361
Arzt und Sonstige	377	1.4585
Arzt und Indexpatient	17	0.0658
Alle Drei	1	0.0039

4.1.2. Regionale Unterschiede in der Teilnahmebereitschaft

Abbildung 3 schlüsselt die im Rahmen des Projekts durchgeführten einfachen Familienanamnesen nach 2-stelligen Postleitzahlen auf. Es ist zu erkennen, dass vereinzelte Anamnesen für Personen mit Wohnsitz außerhalb von Bayern durchgeführt wurden. Innerhalb Bayerns schwankt die Anzahl zwischen den Gebieten sehr stark. Es ist vor allem eine Konzentration auf Metropolregionen erkennbar.

Akronym: FARKOR

Förderkennzeichen: 01NVF17026

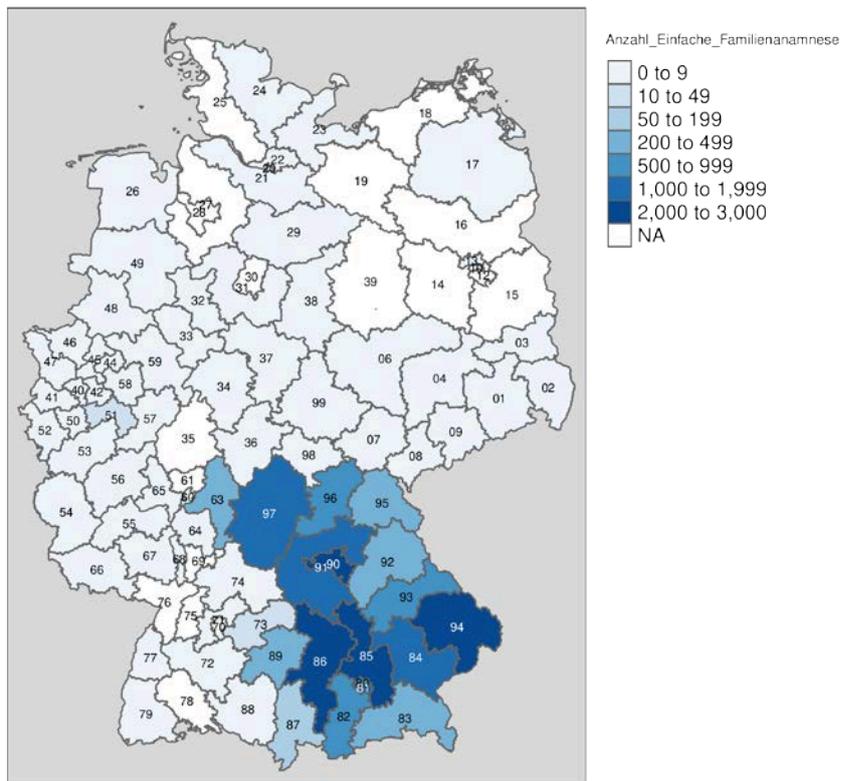


Abbildung 3: Regionale Unterschiede der Teilnahmebereitschaft

4.1.3. Analyse zu den im Projekt aktiven Ärzten

Es wurden insgesamt 15.368 Ärzte und Ärztinnen initial via Serviceschreiben angesprochen und 554 als teilnehmende Ärzte registriert. Hierbei handelte es sich auch um Laborärzte und Pathologen ohne persönlichen Kontakt zu den Projektteilnehmern.

Bis zum Ende der Rekrutierung haben insgesamt 324 Ärzte einfache Familienanamnesen erhoben und so Teilnehmer rekrutiert.

Es wurden jeweils von 84 bzw. 70 Ärzten immunologische Tests auf okkultes Blut im Stuhl (iFOBT) an Patienten ausgegeben und Koloskopien durchgeführt. Die Abbildungen 4 und 5 zeigen jeweils die Zeiträume, in denen die Ärzte mit den jeweiligen Screeningmaßnahmen im Projekt aktiv waren.

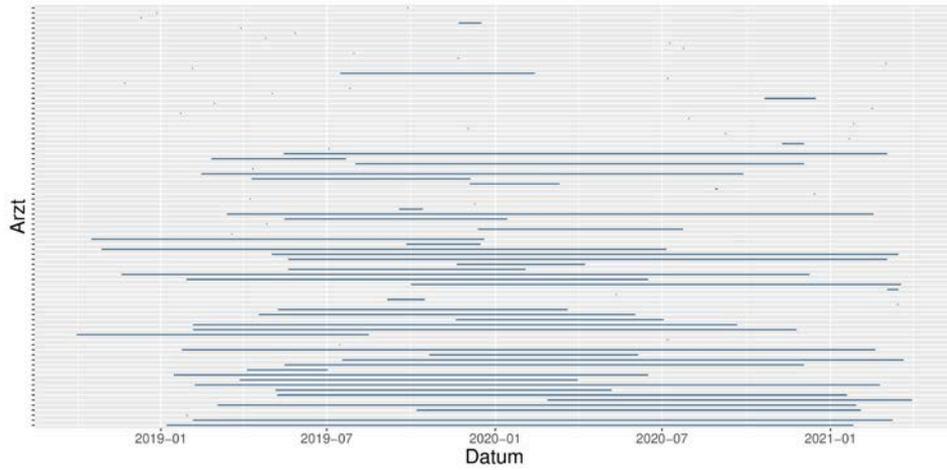


Abbildung 4: Zeitraum in dem Ärzte, die im Rahmen des Projekts iFOBTs ausgegeben haben, aktiv waren

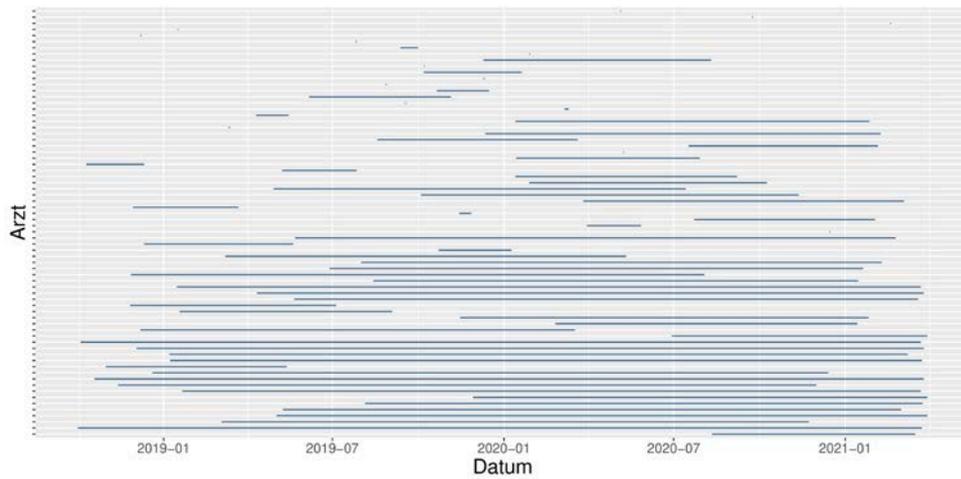


Abbildung 5: Zeitraum, in dem Ärzte, die Koloskopien durchgeführt haben, aktiv waren

4.1.4. Zeitlicher Verlauf der Inanspruchnahme der verschiedenen Screeningmaßnahmen

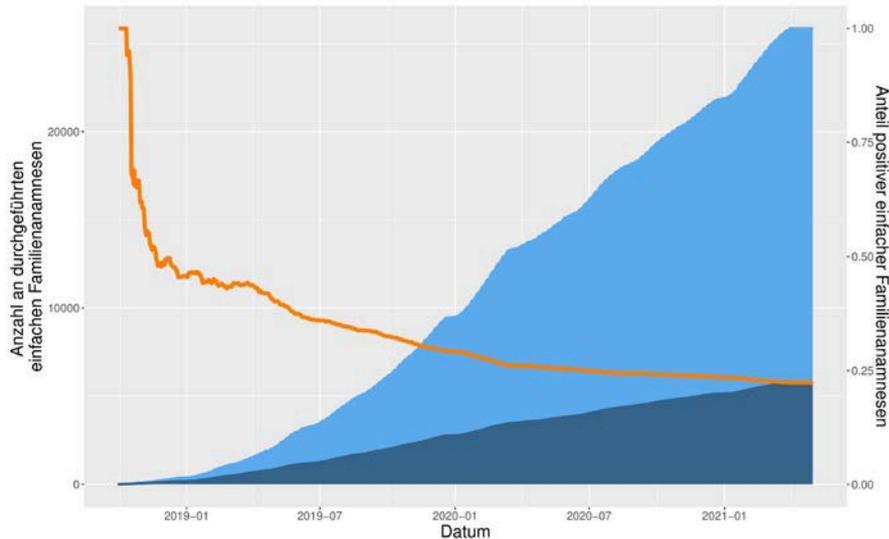


Abbildung 6: Kumulierte Anzahl der im Rahmen von FARKOR durchgeführten einfachen Familienanamnesen (hellblau) und der positiven einfachen Familienanamnesen (dunkelblau). In Orange ist zudem der Anteil der positiven einfachen Familienanamnesen abgebildet.

Zur Analyse der Rekrutierung wurden die erbrachten Leistungen durch die Dokumentationsbögen herangezogen. Konkret wurden die dokumentierten Leistungen durch Gespräche mit Indexpatienten, durchgeführte einfache und vertiefte Familienanamnesen, iFOBTs und Koloskopien berücksichtigt⁴. Bis zum Ende der Rekrutierungsphase sind insgesamt 36057 Dokumentationsbögen im Rahmen des Projekts zur Analyse eingegangen. Bei 164 dieser Dokumentationsbögen handelte es sich um Gespräche mit Indexpatienten und bei 25848 um einfache Familienanamnesen. Hierbei waren insgesamt 5769, also 22.3%, positiv. Abbildung 6 zeigt den zeitlichen Verlauf der Anzahl der im Rahmen von FARKOR durchgeführten einfachen Familienanamnesen (in Hellblau) und die Anzahl der positiven einfachen Familienanamnesen (in Dunkelblau). Des Weiteren ist in Orange der Anteil an positiven einfachen Familienanamnesen abgebildet. In dieser Abbildung wird deutlich, dass zu Beginn der Rekrutierungsphase zunächst nur wenige Patienten rekrutiert wurden, jedoch bis Mitte März 2020 ein immer steileres Wachstum zu verzeichnen war. Eine Ausnahme sind Urlaubszeiten und Feiertage mit einem sehr geringen bis keinem Wachstum. Ab Mitte März 2020 griffen weitreichende Maßnahmen zur Eindämmung des SARS-CoV2-Virus. In Abbildung 6 ist zu erkennen, dass dies einen kurzfristig merklichen Einfluss auf die Rekrutierungen hatte. Der starke Anstieg, der Ende 2019 und Anfang 2020 noch erkennbar war, ließ in dieser Zeit nach. Es fanden weiterhin Rekrutierungen statt, allerdings auf einem niedrigeren Niveau. In Bezug auf den Anteil an positiven einfachen Familienanamnesen ist gut zu erkennen, dass dieser Anteil über die Zeit deutlich abgenommen hat: Zu Projektstart wurden primär Patienten mit einer familiären Belastung eingeschlossen. Der Anteil der Interventionsgruppe ist somit am Anfang sehr hoch, während er dann jedoch relativ schnell abnimmt und konvergiert. Am Ende der Projektlaufzeit betrug die Quote an positiven einfachen Familienanamnesen rund 22%. Demnach hat sich das Rekrutierungsverhalten über die Zeit verändert.

⁴ Dokumentationen der Histologie werden hier nicht berücksichtigt, nachdem diese lediglich nach erfolgten Koloskopien entstehen und somit nur FARKOR-Teilnehmer enthalten.

Akronym: FARKOR

Förderkennzeichen: 01NVF17026

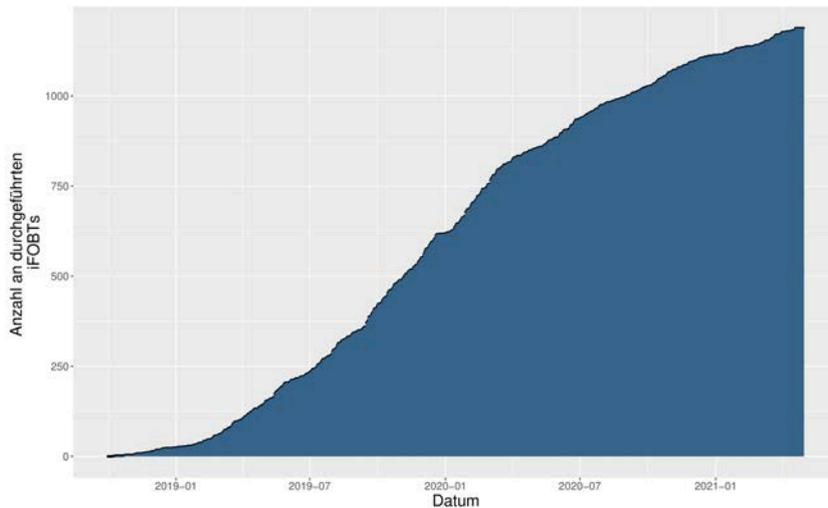


Abbildung 7: Kumulierte Anzahl der im Rahmen von FARKOR durchgeführten iFOBTs

Abbildung 7 zeigt den zeitlichen Verlauf der Anzahl der im Projekt durchgeführten iFOBTs. Es ist gut zu erkennen, dass es zu einer Steigerung der in Anspruch genommenen Leistungen ab dem zweiten Quartal 2019 gekommen ist. Des Weiteren ist sehr gut ein Abflachen der Kurve mit dem Beginn der Corona-Pandemie sowie Feiertags- bzw. Urlaubseffekte zu erkennen.

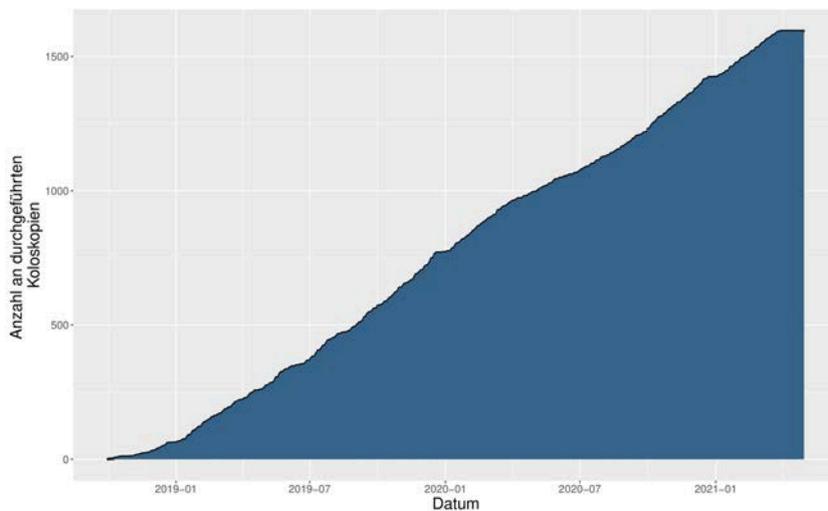


Abbildung 8: Kumulierte Anzahl der im Rahmen von FARKOR durchgeführten Koloskopien

Abbildung 8 zeigt den zeitlichen Verlauf der Anzahl der im Projekt durchgeführten Koloskopien. Im Vergleich mit den iFOBT-Screeningmaßnahmen ist ein deutlich stabileres Bild in der zweiten Jahreshälfte 2020 trotz der Corona-Pandemie zu erkennen.

4.1.5. Teilnehmerpfade

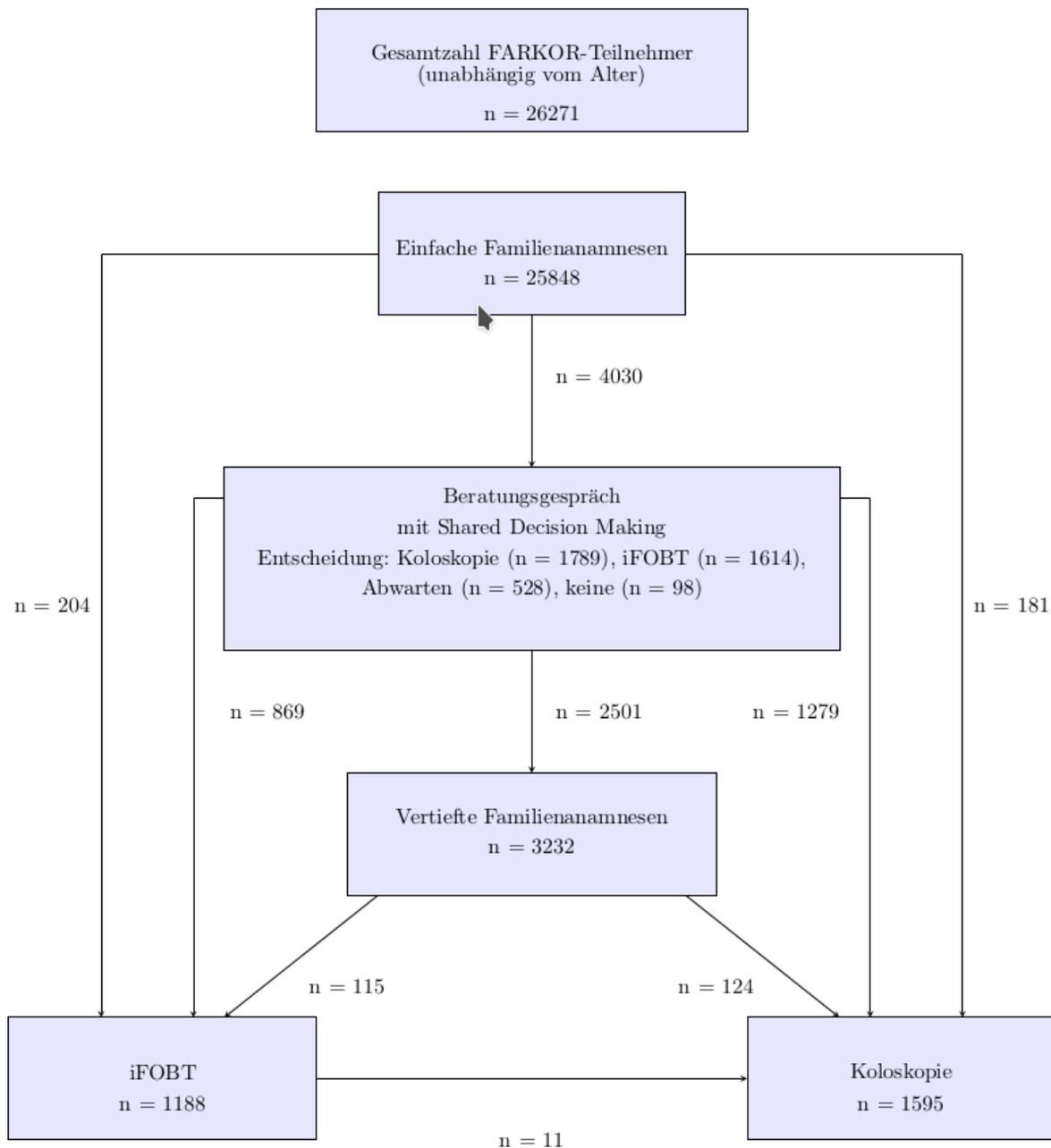
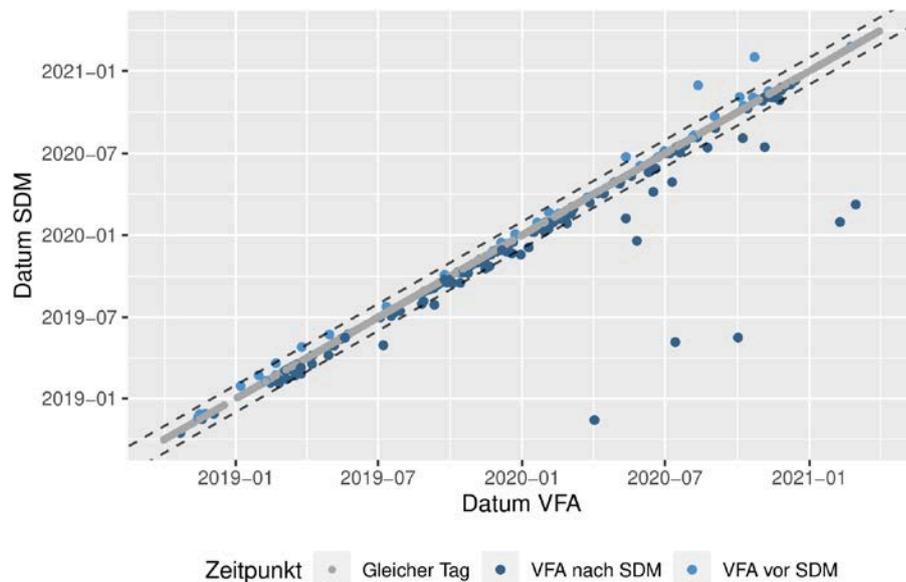


Abbildung 9: Teilnehmerpfade innerhalb des FARKOR-Programms

Abbildung 9 beschreibt die Pfade für FARKOR-Teilnehmer durch das Programm. Die angegebenen Zahlen n bestimmen hierbei die Anzahl an Personen, die entlang eines spezifischen Pfades gewandert sind. Ein gewisser Anteil an Teilnehmern durchlief offensichtlich nicht den Pfad Einfache Familienanamnese → Beratungsgespräch → (Vertiefte Familienanamnese, optional) → iFOBT/Koloskopie, sondern hat direkt Screeningmaßnahmen in Anspruch genommen, ohne zuvor an einer EFA und VFA teilzunehmen. Des Weiteren fällt auf, dass lediglich ein sehr geringer Anteil an Personen nach einem iFOBT eine Abklärungskoloskopie in Anspruch genommen hat.



4.1.6. Gesprächszeitpunkte VFA/SDM

Abbildung 10: Gesprächszeitpunkte VFA und SDM. Die Farben codieren die Information über ein früheres oder späteres Stattfinden der VFA. Zusätzlich ist der Bereich von ± 30 Tagen als Linie eingetragen.

Abbildung 10 zeigt die Zeitpunkte, an denen jeweils eine vertiefte Familienanamnese und ein Gespräch mit SDM stattgefunden hat. Jeder Punkt steht für einen Teilnehmer, der beide Leistungen in Anspruch genommen hat. Teilnehmer, die ein SDM und eine VFA am selben Tag hatten, liegen auf der Winkelhalbierenden. Punkte oberhalb bzw. unterhalb stehen jeweils für eine VFA bevor bzw. nach einem SDM. Um diese Punkte nahe der Winkelhalbierenden identifizieren zu können ist die Information zusätzlich farblich codiert. Des Weiteren sind zwei Linien eingezeichnet, welche den Bereich ± 30 Tage darstellt.

In 2285 Fällen haben beide Gespräche am gleichen Tag stattgefunden. In 177 hat die VFA nach dem SDM stattgefunden und in 39 davor. In 17 der Fälle lag die VFA mehr als 30 Tage nach dem SDM und in fünf davor.

4.1.7. Alters- und Geschlechtsverteilungen

Nachfolgend werden allgemeine Informationen zu Alter und Geschlecht der Teilnehmer präsentiert. Hierbei werden die dokumentierten Daten der einfachen Familienanamnese benutzt. Ein Studienteilnehmer mit unbestimmtem Geschlecht wird in den weiteren geschlechtsspezifischen Betrachtungen nicht mehr berücksichtigt. Diese Person war 25 Jahre alt. Die geschlechtsspezifische Altersverteilung in Jahren ist in Tabelle 4 beschrieben. Hierbei steht M für Männlich und W für Weiblich.

	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	Std.Dev
M	25.00	32.00	38.00	37.50	43.00	50.00	7.00
W	25.00	31.00	37.00	37.12	43.00	50.00	7.15

Tabelle 4: Geschlechtsspezifische Informationen zur Verteilung des Alters in der einfachen Familienanamnese

Die geschlechtsspezifische Verteilung der Altersgruppen gibt Tabelle 5 wieder.

Altersgruppe	M [%]		W [%]		Gesamt [%]	
25-29	1280	[16.43]	3475	[19.25]	4756	[18.4]
30-34	1560	[20.02]	3514	[19.46]	5074	[19.63]
35-39	1706	[21.89]	3762	[20.84]	5468	[21.15]
40-44	1630	[20.92]	3699	[20.49]	5329	[20.62]
45-50	1616	[20.74]	3605	[19.97]	5221	[20.2]

Tabelle 5: Geschlechtsspezifische Verteilungen der Altersgruppen (M-Männer; W-Frauen)

4.1.8. Selektionseffekte in der Programmteilnahme

Tabelle 6 gibt allgemeine Informationen bezüglich des Geschlechts, des Alters, des Gewichts, der Größe und des Body Mass Index (BMI) der Patienten, bei denen eine einfache Familienanamnese durchgeführt wurde und für Patienten mit einer positiven einfachen Familienanamnese wieder. Detaillierte Analysen zu Kriterien, die zu einer positiven einfachen Familienanamnese führen, sind in Kapitel 4.1.10 zu finden.

Leistung	Gesamtanzahl	Frauen	Alter	Größe	Gewicht	BMI
Einfache Familienanamnese	25848	18055	37.23	170.14	76.25	26.22
Positive einfache Familienanamnese	5769	4037	39	170.69	76.05	25.98
		(69.85%)	(7.1)	(8.9)	(18.43)	(5.54)
		(69.98%)	(6.94)	(8.85)	(18.27)	(5.44)

Tabelle 6: Deskriptive Statistiken zu FARKOR-Teilnehmern bei denen eine einfache Familienanamnese durchgeführt wurde. Für Alter, Größe, Gewicht und Body Mass Index (BMI) wird jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung (in Klammern) angegeben.

Abbildung 11 zeigt die Altersverteilung aller FARKOR-Teilnehmer mit einer einfachen Familienanamnese (sowohl mit positivem als auch negativem Ergebnis). Hierbei wurde bereits berücksichtigt, dass alle Patienten jünger als 25 oder älter als 50 Jahre ausgeschlossen wurden. Die Abbildung gibt Aufschluss darüber, in welchen Altersbereichen Rekrutierungen stattgefunden haben. Es ist keine signifikante Unter- oder Überrepräsentation zu erkennen.

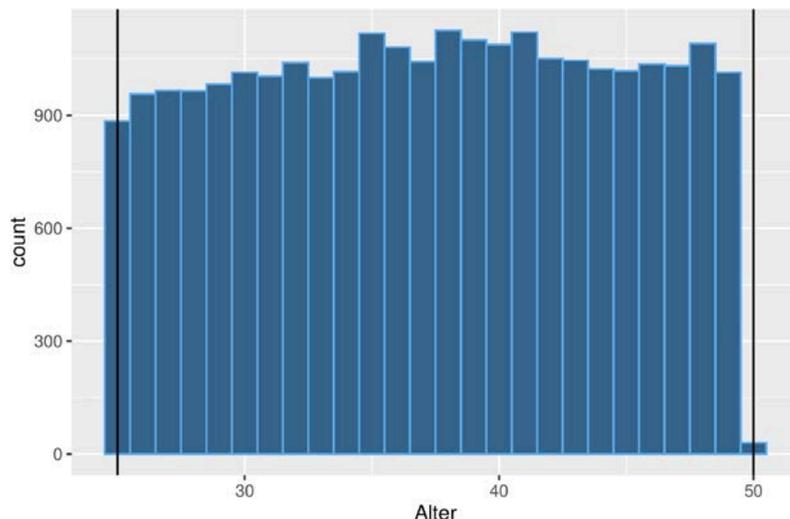


Abbildung 11: Altersverteilung der Teilnehmer, bei denen eine einfache Familienanamnese erhoben wurde.

Abbildung 12 zeigt die Altersverteilung der positiven einfachen Familienanamnesen. Hierbei ist das Alter in fünf Kategorien aufgeteilt: Jeder Balken entspricht einer Altersgruppe. Zusätzlich ist in hellblau der Anteil der Frauen und in dunkelblau der Anteil der Männer codiert. Der Abbildung entsprechend kommt es erwartungsgemäß in den Daten mit steigendem Alter auch zu einer erhöhten Anzahl an positiven einfachen Familienanamnesen. Die Teilung scheint über alle Altersstrata konstant zu bleiben.

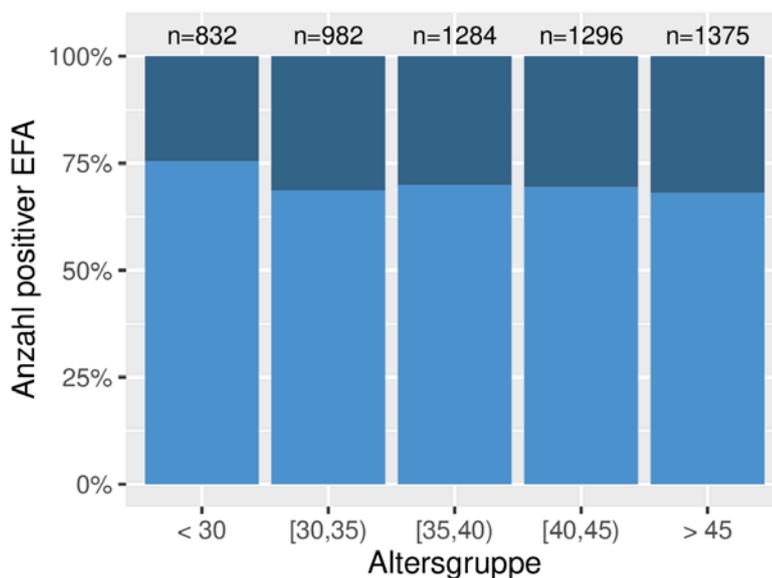


Abbildung 12: Anzahl an positiven einfachen Familienanamnesen aufgeteilt nach Altersgruppen. In hellblau ist der Anteil an Frauen dargestellt, in dunkelblau der Anteil der Männer

Nachfolgende Regressionsanalyse soll mehr Aufschluss zu dieser Beobachtung geben. Hierfür wird ein logistisches Regressionsmodell mit RISIKOPERSON (Information, ob ein Studienteilnehmer als Risikoperson gilt) als abhängige Variable verwendet. Als unabhängige Variablen werden das Geschlecht und zwei glatte Effekte für das Alter aufgeteilt nach Geschlecht verwendet.

A.parametric coefficients	Estimate	Std. Error	t-value	p-value
(Intercept)	-1.4137	0.0288	-49.0536	< 0.0001
GESCHLECHT	0.0392	0.0343	1.1418	0.2535
B. smooth terms	edf	Ref.df	F-value	p-value
s(Alter):GESCHLECHTM	1.9939	2.4911	37.1254	< 0.0001
s(Alter):GESCHLECHTW	1.9720	2.4605	55.1976	< 0.0001

Tabelle 7: Zusammenfassung des geschätzten Modells mit Wahrscheinlichkeit, eine Risikoperson zu sein in Abhängigkeit von Geschlecht und Alter.

In Tabelle 7 ist das geschätzte Modell zur Wahrscheinlichkeit, eine Risikoperson zu sein, zusammengefasst. Die Berechnung zeigt, dass das Geschlecht als Einflussgröße statistisch nicht signifikant ist, jedoch der Effekt des Alters (als Interaktion mit dem Geschlecht).

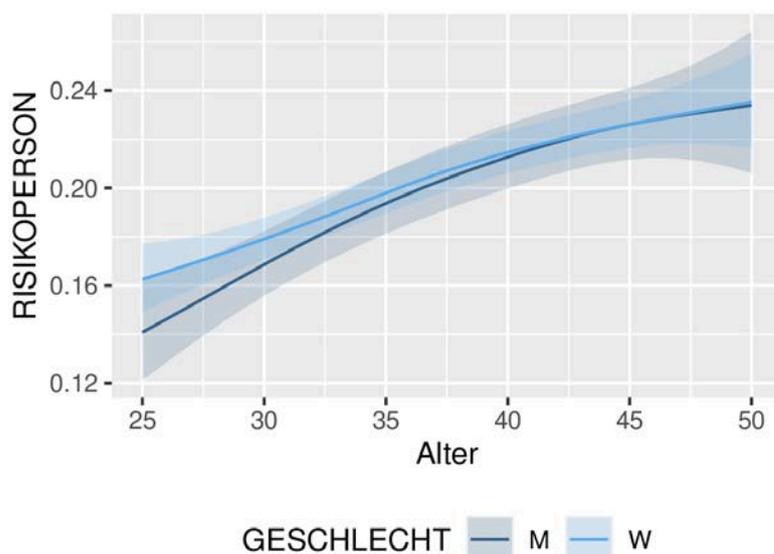


Abbildung 13: Geschätzter geschlechtsspezifischer marginaler Effekt vom Alter auf die logarithmierte Chance, eine Risikoperson zu sein aufgeschlüsselt nach Geschlecht

Abbildung 13 zeigt die marginalen Effekte des Alters. Auf Ebene der Log-Odds scheint eine fast linear steigende Assoziation vorhanden zu sein. Daraus lässt sich ableiten, dass mit steigendem Alter eine erhöhte Chance besteht, als Risikopatient in die Interventionsgruppe aufgenommen zu werden.

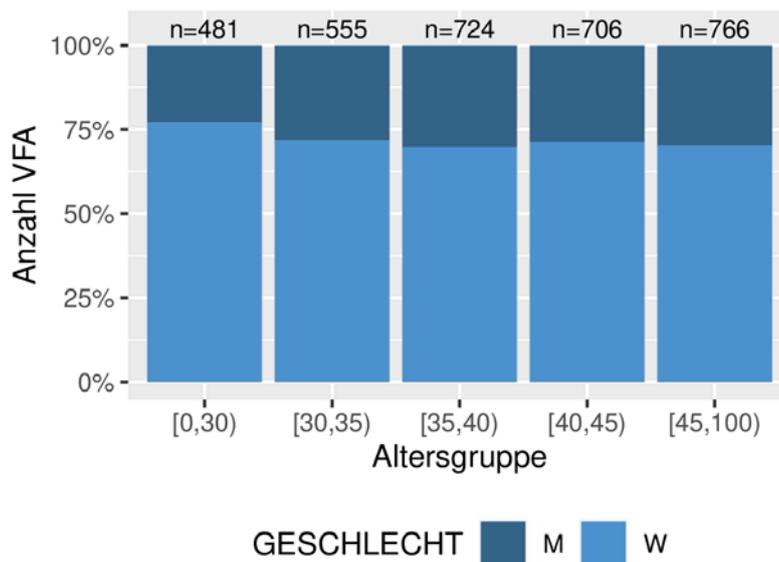


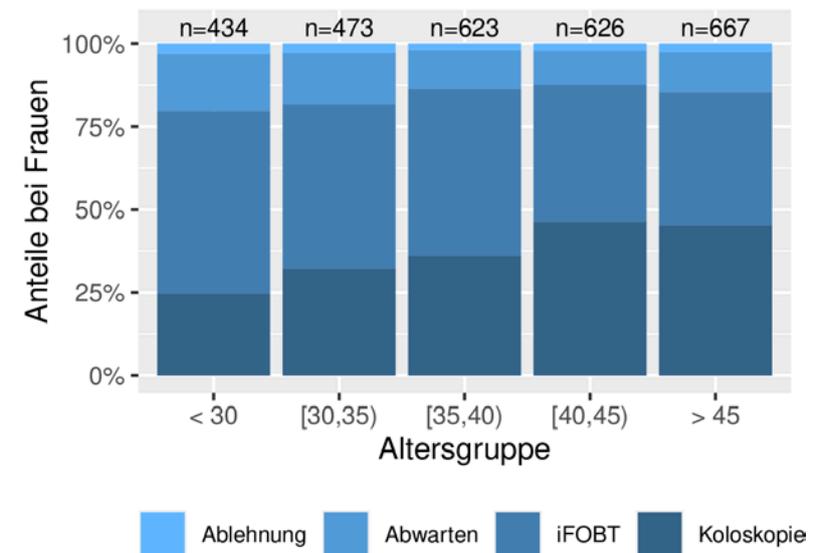
Abbildung 14: Anzahl an vertieften Familienanamnesen, aufgeteilt nach Altersgruppen. In hellblau ist der Anteil an Frauen dargestellt, in dunkelblau der Anteil der Männer

Abbildung 14 stellt die Anzahl der dokumentierten vertieften Familienanamnesen in Alterskategorien dar. Es ergibt sich ein ähnliches Bild wie zuvor bei den einfachen Familienanamnesen.

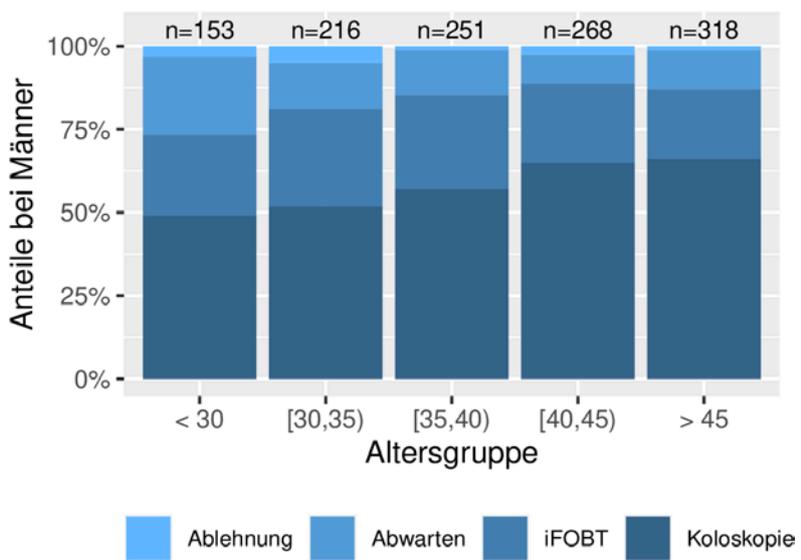
4.1.9. Selektionseffekte in der Entscheidung zur Inanspruchnahme von Screeningmaßnahmen

Bei 4030 (70%) der Interventionsteilnehmer wurde ein Gespräch zum Shared Decision Making (SDM) durchgeführt. Hierbei konnten die Projektteilnehmer sich als Screeningmaßnahme zwischen einem iFOBT und einer Koloskopie entscheiden. Als Ergebnis dieser Gespräche haben sich 1789 (44.39%) Teilnehmer für eine Koloskopie entschieden, 1614 (40.05%) gaben den iFOBT als präferierte Screeningmaßnahme an und jeweils 528 (13.1%) bzw. 98 (2.43%) gaben an, dass sie abwarten wollten oder eine Screeningmaßnahme ablehnten.

Die Abbildungen 15a und 15b geben jeweils Informationen zu den Anteilen an Personen an, deren Entscheidung zugunsten einer Koloskopie, einen iFOBT bzw. für Abwarten oder Nichtstun ausgefallen ist (aufgeteilt nach Altersgruppen). Es ist zu erkennen, dass sich jüngere Frauen tendenziell eher für einen iFOBT und gegen eine Koloskopie als primäre Screeningmaßnahme entschieden haben. Dieser Anteil nimmt jedoch mit zunehmendem Alter ab. Des Weiteren ist festzustellen, dass sich Männer tendenziell eher für eine Koloskopie entschieden haben. Bei beiden Geschlechtern ist außerdem festzustellen, dass mit zunehmendem Alter die Bereitschaft für eine Screeningmaßnahme leicht zunimmt.



(a) Entscheidungen bei Frauen



(b) Entscheidungen bei Männern

Abbildung 15: Anteile bei Männern und Frauen am Shared Decision Making (SDM), aufgeschlüsselt nach Altersgruppen.

Zur genaueren Untersuchung wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt, die den Effekt des Alters und des Geschlechts auf die Entscheidung für eine Koloskopie bzw. iFOBTs als Screeningmaßnahme berechnet. Hierfür wurde ein logistisches Regressionsmodell mit ENTSCHEIDUNG_PATIENT (Information, für was sich ein Programm-Teilnehmer entschieden hat) als abhängige Variable verwendet, wobei lediglich die Patienten berücksichtigt wurden, die sich für eine Koloskopie oder einen iFOBT entschieden haben. Als unabhängige Variablen werden das Geschlecht und zwei glatte Effekte für das Alter, aufgeteilt nach Geschlecht, verwendet. Tabelle 8 fasst den Output des geschätzten Modells zusammen. Alle Effekte können als statistisch signifikant eingestuft werden.

A. parametric coefficients	Estimate	Std. Error	t-value	p-value
(Intercept)	0.8552	.00690	12.4025	< 0.0001
GESCHLECHTW	-1.0506	0.0806	-13.0317	< 0.0001
B. smooth terms	edf	Ref.df	F-value	p-value
s(Alter):GESCHLECHTM	1.0003	1.0005	8.9159	0.0028
s(Alter):GESCHLECHTW	7.6630	8.5376	70.1586	< 0.0001

Tabelle 8: Effekt des Alters und des Geschlechts auf die Entscheidung für eine Koloskopie bzw. iFOBTs als Screeningmaßnahme berechnet.

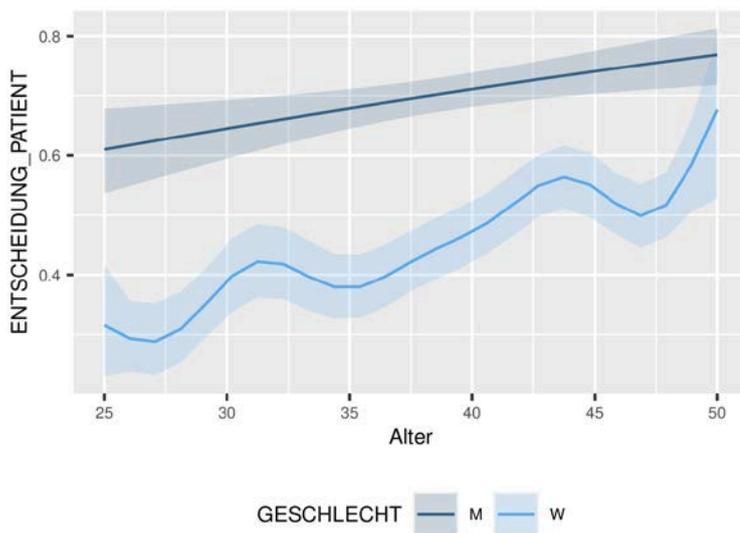


Abbildung 16: Geschätzter marginaler Effekt vom Alter auf die logarithmierte Chance, sich für eine Koloskopie zu entscheiden, aufgeschlüsselt nach Geschlecht (M-Männer, W-Frauen).

Weiterhin ist in Abbildung 16 der geschätzte marginale Effekt des Alters dargestellt. Das Modell zeigt, dass sich Frauen insgesamt häufiger zu einem iFOBT als primäre Screeningmaßnahme entschieden als Männer. Des Weiteren stieg die Bereitschaft zur Koloskopie bei beiden Geschlechtern mit zunehmendem Alter.

Leistung	Gesamtanzahl	Frauen	Alter
iFOBT	1188	917 (77.19%)	38 (6.92)
Koloskopie	1595	909 (56.99%)	40 (6.56)

Tabelle 9: Deskriptive Statistiken zu Patienten die einen iFOBT oder eine Koloskopie in Anspruch genommen haben. Für das Alter wird der Mittelwert und die Standardabweichung (in Klammern) angegeben.

Bis zum 30.4.2021 wurden 1595 Koloskopien und 1188 iFOBTs im Rahmen von FARKOR durchgeführt. Tabelle 9 gibt Informationen zu Geschlecht und Alter der Patienten, die einen iFOBT oder eine Koloskopie in Anspruch genommen haben. Nachfolgend soll eine genauere Analyse zu den durchgeführten Screeningmaßnahmen durchgeführt werden.

4.1.10. Informationen zur Verteilung familiärer Vorbelastungsprofile bei den Projektteilnehmern

Bei 3232 (56.2%) Teilnehmern mit einer positiven einfachen Familienanamnese liegen detailliertere Informationen zum familiären Vorbelastungsprofil vor, da eine vertiefte Familienanamnese durchgeführt wurde.

Tabelle 10 gibt Informationen zu erblichen Darmkrebserkrankungen in der Familie an.

	Ja, gesichert	Verdacht auf	Nein	Unbekannt	Keine Angabe
FAP	162	100	1877	880	213
HNPCC	30	46	1927	976	253
Andere	126	22	1757	935	392

Tabelle 10: Dokumentierte erbliche Darmkrebserkrankungen in FARKOR

4.1.11. Details zu dokumentierten einfachen Familienanamnesen

Eine positive einfache Familienanamnese liegt dann vor, wenn eines der folgenden fünf Kriterien erfüllt ist:

EFA-1: Mindestens ein Verwandter ersten Grades mit KRK;

EFA-2: Mindestens ein Verwandter zweiten Grades mit KRK;

EFA-3: Mindestens ein Verwandter ersten oder zweiten Grades mit KRK, der jünger als 60 Jahre ist;

EFA-4: Mindestens zwei Verwandte mit KRK;

EFA-5: Mindestens ein Verwandter mit mindestens zwei metachronen KRKs.

Bei 5769 der 25848 Studienteilnehmern ergibt sich eine pEFA (22.32 %). Dies ist die gleiche Anzahl von Studienteilnehmern, die Kriterium 1 (EFA-1) oder Kriterium 2 (EFA-2) erfüllen.

4.1.12. Erfüllungsgrad der Kriterien

Der Erfüllungsgrad der einzelnen Kriterien zur familiären Risikoanalyse wird im folgenden Abschnitt berichtet. Die familiäre Situation (Vorhandensein von erst- und/oder zweitgradigen Verwandten mit KRK Diagnose) wird von den Studienteilnehmern in der einfachen Familienanamnese wie in Tabelle 11 angegeben.

	Keine zweitgr. Verw. m. KRK [%]	Zweitgr. Verw. m. KRK [%]
Keine erstgr. Verw. m. KRK	20079 [77.68]	3532 [13.66]
Erstgr. Verw. m. KRK	1588 [6.14]	649 [2.51]

Tabelle 11. Familiäre Darmkrebsbelastung nach EFA

Insgesamt berichteten 20079 Studienteilnehmer, dass es weder erst- noch zweitgradige Verwandte mit einer KRK-Diagnose in ihrer Familie gebe. Dagegen berichten 649 Studienteilnehmer von erst- wie auch zweitgradigen Verwandten mit einer KRK-Diagnose.

Wichtig ist der Erfüllungsgrad von Kriterium 3: der Anteil von Studienteilnehmern, die in der einfachen Familienanamnese angaben, in ihren Familien junge (KRK-Diagnose vor dem 60. Lebensjahr) Verwandte zu haben. Absolute Zahlen und Prozente zu den Antwortkategorien sind in Tabelle 12 gegeben.

	Ja	Keine Angabe	Nein	Unbekannt
N	2552	19445	2884	967
%	9.87	75.23	11.16	3.74

Tabelle 12: Angaben in der EFA zu jungen Verwandten mit Darmkrebs

Somit berichteten 2552 FARKOR-Teilnehmer (9.87%) in der einfachen Familienanamnese von jungen Verwandten mit KRK.

Die Angaben zu Kriterium 4 (mindestens zwei Verwandte mit KRK-Diagnose) sind in Tabelle 13 gegeben.

	Ja	Keine Angabe	Nein	Unbekannt
N	1150	19455	4168	1075
%	4.45	75.27	16.13	4.16

Tabelle 13: Zahlen von Familien mit mindestens zwei Verwandten mit Darmkrebs

Die Ergebnisse zu Kriterium 5 (mindestens ein Verwandter mit zwei oder mehr metachronen KRK-Diagnosen) sind in Tabelle 14 zu finden.

	Ja	Keine Angabe	Nein	Unbekannt
N	387	19473	4737	1251
%	1.50	75.34	18.33	4.84

Tabelle 14: Familien mit Verwandten, die zwei oder mehr metachrone KRK-Diagnosen haben

Die Anzahl der Studienteilnehmer, in deren Familien mindestens eines der komplexeren Kriterien (3, 4, 5) vorliegt ergibt sich wie in Tabelle 15 abgebildet.

	Keines	Eines erfüllt
N	22746	3102
%	88	12

Tabelle 15: Zahlen zu Familien mit mindestens einem komplexen Kriterium

Somit gaben 3102 von 5769 Studienteilnehmern mit positiver einfacher Familienanamnese an, dass mindestens eines der Kriterien 3, 4, 5 in ihrer Familie erfüllt sei (53.77%).

4.1.13. Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen vor FARKOR

Es gab unter den Studienteilnehmern einige, die schon vor der Teilnahme an FARKOR bei sich Koloskopie(n) oder iFOBT(s) durchführen ließen. Die beiden folgenden Tabellen bieten hierzu einen Überblick. In Tabelle 16 zur Koloskopie beziehen sich die Zeilen auf die Frage "Fand eine Koloskopie innerhalb der vergangenen fünf Jahren statt?", die Spalten beziehen sich auf die Frage "Liegt eine Koloskopie schon länger als fünf Jahre zurück?":

	Ja	Nein	Keine Angabe	Unbekannt
Ja	975	2569	34	48
Nein	2298	19329	54	56
Keine Angabe	6	26	361	2
Unbekannt	12	11	0	67

Tabelle 16: Angaben zu vor dem Programmeintritt durchgeführte Koloskopien

Es zeigt sich, dass 3626 Studienteilnehmer eine Koloskopie innerhalb der vergangenen fünf Jahre angeben (14.03 %).

In Tabelle 17 beziehen sich die Zeilen auf die Frage "Hatten Sie innerhalb des letzten Jahres eine Untersuchung auf Blut im Stuhl?", die Spalten betreffen die Frage "Hatten Sie innerhalb der letzten sechs Monate Blut im Stuhl?":

	Ja	Nein	Keine Angabe	Unbekannt
Ja	374	1203	10	26

Nein	1002	22125	159	299
Keine Angabe	6	61	363	4
Unbekannt	18	132	2	64

Tabelle 17: Angaben zu vor dem Programmeintritt durchgeführte iFOBTs

2639 Studienteilnehmer geben an, einen iFOBT innerhalb des vergangenen Jahres durchgeführt, oder Blut im Stuhl zu haben (10.21 %).

4.1.14. Risikowahrnehmung

Eine Frage bei der einfachen Familienanamnese war die eigene Risikowahrnehmung: "War Ihnen bekannt, dass Sie ein erhöhtes Risiko haben, an Darmkrebs zu erkranken?"

Die Häufigkeiten der einzelnen Antwortkategorien sind in Tabelle 18 zusammengefasst.

	Ja	Nein	Keine Angabe	Unbekannt
N	3183	2048	19570	1047
%	12.31	7.92	75.71	4.05

Tabelle 18: Angaben zur Risikowahrnehmung der FARKOR Teilnehmer

Setzt man diese zum erhobenen Risiko (positive EFA) in Beziehung, so ergeben sich die folgenden absoluten Zahlen (Tabelle 19):

	positive EFA [%]	negative EFA [%]
Ja	3183 [55.2]	0 [0]
Nein	2048 [35.5]	0 [0]
Keine Angabe	242 [4.2]	19328 [96.3]
Unbekannt	296 [5.1]	751 [3.7]

Tabelle 19: Angaben zur Risikowahrnehmung für Teilnehmer der EFA

Die absoluten Zahlen zur Selbsteinschätzung und Nutzung von Vorsorgemaßnahmen vor FARKOR-Teilnahme sind in den Tabellen 20 und 21 zu finden.

	Keine vorherige Koloskopie	Vorherige Koloskopie
Ja	1936	1247

Keine Angabe	15653	3917
Nein	1537	511
Unbekannt	780	267

Tabelle 20: Angaben zur Selbsteinschätzung und Nutzung von Vorsorgemaßnahmen: Personen mit/ohne vorheriger Koloskopie

	Kein vorheriger iFOBT	Vorheriger iFOBT
Ja	2654	529
Keine Angabe	17841	1729
Nein	1808	240
Unbekannt	906	141

Tabelle 21: Angaben zur Selbsteinschätzung und Nutzung von Vorsorgemaßnahmen: Personen mit/ohne vorherigem iFOBT.

4.1.15. Details zu dokumentierten vertieften Familienanamnesen

In der vertieften Familienanamnese (VFA) wurden Informationen zu 3232 Studienteilnehmern dokumentiert. Von den 5769 Studienteilnehmern mit einer positiven einfachen Familienanamnese (22.32% der FARKOR Teilnehmer mit EFA-Informationen) tauchen bei den Studienteilnehmern der vertieften Familienanamnese genau 3162 wieder auf (54.81%). Andererseits haben 70 Personen mit Angaben zur vertieften Familienanamnese keine Angaben zur einfachen Familienanamnese.

Die Geschlechtsverteilung in der VFA ist in Tabelle 22 dargestellt.

	Männer	Frauen
N	916	2316
%	28.34	71.66

Tabelle 22: Vertiefte Familienanamnese (VFA): Geschlechtsverteilung

Die in der EFA dokumentierte Person mit un spezifiziertem Geschlecht ist in der VFA Population nicht mehr zu finden. Angaben zum Alter nach Geschlecht und Gesamtgruppe ist in Tabelle 23 zu finden.

	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
M	25.00	33.00	39.00	38.55	44.00	50.00
W	25.00	32.00	38.00	37.96	44.00	50.00

Alle 25.00 33.00 38.00 38.13 44.00 50.00

Tabelle 23: Geschlechtsspezifische Altersverteilung in der vertieften Familienanamnese (VFA)

Bei 136 VFA Studienteilnehmern lagen EFA und VFA Erhebung mehr als ein Monat auseinander (4.21%). Laut Dokumentationsbögen kam es in 18 (0.56%) Fällen zu einer VFA, bevor eine EFA durchgeführt wurde. Die absolute und prozentuale Aufteilung der VFA-Population in die Altersgruppen ist in Tabelle 24 geschlechtsspezifisch dargestellt.

	M	[%]	W	[%]	Gesamt	[%]
zwischen 25 und 30	110	[12.01]	371	[16.02]	481	[14.88]
zwischen 30 und 35	157	[17.14]	398	[17.18]	555	17.17
zwischen 35 und 40	218	[23.8]	506	[21.85]	724	[22.4]
zwischen 40 und 45	203	[22.16]	503	[21.72]	706	[21.84]
zwischen 45 und 50	228	[24.89]	538	[23.23]	766	[23.7]

Tabelle 24: Geschlechtsspezifische Verteilung der Altersgruppen bei Teilnehmern der VFA

Die VFA Dokumentation fragte nach dem Vorhandensein erblicher Darmkrebserkrankungen. Tabelle 25 fasst die Ergebnisse der Befragung zusammen.

	Ja, gesichert [%]	Verdacht [%]	Nein [%]	Keine Angabe [%]	Unbekannt [%]
FAP	162 [5.01]	100 [3.09]	1877 [58.08]	213 [6.59]	880 [27.23]
HNPCC	30 [0.93]	46[1.42]	1927 [59.62]	253 [7.83]	976 [30.2]
Andere	126 [3.9]	22[0.68]	1757 [54.36]	392 [12.13]	935 [28.93]

Tabelle 25: Angaben zu dokumentierten erblichen Darmkrebserkrankungen bei Teilnehmern der VFA

Aufbauend auf den Ergebnissen der VFA erfolgten Empfehlungen zu weiteren Maßnahmen. Bei 3015 Personen (93.29%) wurden keine Empfehlungen dokumentiert, bei 162 Personen (5.01%) wurden ein iFOBT oder eine Koloskopie als weitere Maßnahme empfohlen, bei 55 Personen (1.7%) wurden keine Empfehlungen für iFOBT oder Koloskopie ausgesprochen.

4.1.16. Auswertungskriterien für die vertiefte Familienanamnese (VFA) und deren Erfüllungsgrad

Für die Auswertung der VFA werden vom Arzt am Ende der Untersuchung die Erfüllung eines von vier Kriterien angezeigt:

VFA-1: Mindestens ein Verwandter ersten oder zweiten Grades mit KRK, der jünger als 60 Jahre ist;

VFA-2: Zweimal KRK bei einem Familienangehörigen;

VFA-3: KRK bei zwei erstgradig Verwandten;

VFA-4: Drei mal KRK in einem Familienzweig.

Der Erfüllungsgrad der einzelnen Kriterien findet sich in Tabelle 26.

	VFA-1	VFA-2	VFA-3	VFA-4
Nicht erfüllt [%]	1700 [52.6]	3057 [94.59]	3152 [97.52]	3187 [98.61]
Erfüllt [%]	1532 [47.4]	175 [5.41]	80 [2.48]	45 [1.39]

Tabelle 26: Erfüllungsgrad der Risikokriterien in der vertieften Familienanamnese (VFA)

Es wird auch die simultane Erfüllung der vier Kriterien betrachtet. Als Code für eine spezifische Konstellation wird eine vierstellige Zahl verwendet, in der eine 1 anzeigt, dass das Kriterium nicht erfüllt ist, eine 2 dagegen, dass das Kriterium erfüllt ist. Die Position der Zahl bezieht sich auf das entsprechende Kriterium. So bedeutet der Code "1211", dass nur Kriterium 2 erfüllt ist. Der Code "1212" bedeutet, dass Kriterium 2 und 4 simultan erfüllt sind. Das Ergebnis zu allen VFA Teilnehmern ist in Tabelle 27 abgebildet. Insgesamt erfüllen 1501 keines der Kriterien und 1451 nur Kriterium 1.

	N [%]
1111	1501 [46.44]
1112	17 [0.53]
1121	70 [2.17]
1122	1 [0.03]
1211	92 [2.85]
1212	10 [0.31]
1221	9 [0.28]
2111	1451 [44.89]
2112	17 [0.53]
2211	64 [1.98]

Tabelle 27: Simultaner Erfüllungsgrad der vier Risikokriterien in der vertieften Familien Anamnese.

4.1.17. Konsistenz zwischen EFA und VFA Ergebnissen

Kriterium EFA-3 entspricht dem Kriterium VFA-1. Werden die Angaben zu diesem Kriterium für denselben Patienten für den Eintrag in der EFA- und in der VFA-Dokumentation verglichen, so ergeben sich die Werte aus Tabelle 28.

	Nicht erfüllt	Erfüllt
Ja	396	1253
Nein	1152	209
Keine Angabe	74	39
Unbekannt	78	31

Tabelle 28: Konsistenz in den Angaben zu Kriterium EFA-3 und VFA-1

Damit wurde bei 2405 Studienteilnehmern ein zwischen beiden Erhebungen konsistentes Ergebnis erzielt (74.41%).

Kriterium EFA-5 entspricht dem Kriterium VFA-2. Vergleicht man die Angaben zu diesem Kriterium beim gleichen Patienten einmal den Eintrag in der EFA und dann in der VFA Dokumentation, so ergibt sich Tabelle 29.

	Nicht erfüllt	Erfüllt
Ja	166	56
Nein	2486	96
Keine Angabe	128	2
Unbekannt	277	21

Tabelle 29: Konsistenz in den Angaben zu Kriterium EFA-5 und VFA-3

Damit wurde bei 2542 Studienteilnehmern ein zwischen beiden Erhebungen konsistentes Ergebnis erzielt (78.65%).

Kriterium EFA-1 muss erfüllt sein, wenn das Kriterium VFA-3 erfüllt ist. Es sollte somit keinen Studienteilnehmer geben, der in der VFA Kriterium VFA-3 erfüllt aber in der EFA Kriterium EFA-1 nicht erfüllt. Vergleicht man die Angaben zu diesem Kriterium beim gleichen Patienten einmal den Eintrag in der EFA und dann in der VFA Dokumentation, so ergibt sich Tabelle 30. Es existieren 22 Patienten mit inkonsistenten Ergebnissen zwischen beiden Untersuchungen.

	Nicht erfüllt	Erfüllt
Ja	1239	57
Nein	1875	22

Keine Angabe	16	0
Unbekannt	22	1

Tabelle 30: Konsistenz in den Angaben zu Kriterium EFA-1 und VFA-3

4.1.18. Anamnese des Familienstammbaums und Konsistenz der Bewertungen

In der Dokumentation zu den Familienstammbäumen (VFA.details) sind 2834 verschiedene pseudonymisierte Versicherungsnummern aufgeführt. Von diesen sind nur 2604 in der VFA dokumentiert. Entsprechend tauchen 230 Versicherungsnummern auf, zu denen Stammbäume aber keine Bewertungen in der VFA vorliegen. Entsprechendes gilt auch für die EFA. Es wurden 220 Stammbäume zu Teilnehmern erhoben, die in der EFA nicht dokumentiert sind. Es gibt zu 220 Versichertennummern mit Stammbäumen weder Einträge in EFA noch VFA. Im Folgenden betrachten wir die Studienteilnehmer, die sowohl in EFA, als auch VFA dokumentiert wurden und zu denen auch Stammbauminformationen vorliegen.

In der Dokumentation der Familienbeziehungen taucht die Kategorie "Person (intersexuell)" auf, die so bezeichneten Angehörigen werden in die Analyse mit einbezogen. Aus jedem Stammbaum kann abgeleitet werden, ob die EFA-Kriterien und die VFA-Kriterien erfüllt sind. Tabelle 31 beschreibt die Konsistenz der EFA Angaben mit den aus den 2504 Stammbäumen abgeleiteten Aussagen zu den entsprechenden Kriterien.

	N [%]
EFA-1	2054 [82.03]
EFA-2	2182 [87.14]
EFA-3	1578 [63.02]
EFA-4	1698 [67.81]
EFA-5	1963 [78.39]

Tabelle 31: Konsistenz der EFA mit den aus den Stammbäumen abgeleiteten Aussagen

Tabelle 32 beschreibt die Konsistenz der VFA Angaben mit den aus den 2566 Stammbäumen abgeleiteten Aussagen zu den entsprechenden Kriterien.

	N [%]
VFA-1	2164 [84.33]
VFA-2	2284 [89.01]
VFA-3	2050 [79.89]
VFA-4	2374 [92.52]

Tabelle 32: Konsistenz der VFA mit den aus den Stammbäumen abgeleiteten Aussagen

4.1.19. Beurteilung der Qualität der in Rahmen des Programms erhobenen Daten

Nachfolgend werden weitere Auffälligkeiten im Bezug zur Qualität der Daten, die im Rahmen des Programms erhoben wurden, aufgeführt.

Für 102 Teilnehmer liegen Informationen zu einer durchgeführten Koloskopie vor, obwohl Informationen zur einfachen Familienanamnese entweder vollständig fehlen oder diese Teilnehmer in der einfachen Familienanamnese keine Angaben dazu gemacht haben, ob sie eine familiäre Belastung aufweisen.

Im Rahmen der positiven iFOBTs kam es lediglich in 7 Fällen zu Abklärungskoloskopien. Es ist insgesamt in 11 zu einer Koloskopie und einem iFOBT gekommen. Daraus lässt sich schließen, dass es in 4 Fällen zu einer Koloskopie trotz eines negativen iFOBTs gekommen ist. Von den insgesamt 1595 durchgeführten Koloskopien wurde in 21 Fällen angegeben, dass es sich um Abklärungskoloskopien aufgrund eines positiven iFOBTs handelt. Der Unterschied für die zwischen den im Rahmen von FARKOR dokumentierten und angegebenen Abklärungskoloskopien lässt sich unter Umständen dadurch erklären, dass ein Teil der Abklärungskoloskopien aufgrund eines iFOBTs außerhalb des FARKOR-Programms durchgeführt wurde.

Des Weiteren wurde dokumentiert, dass in 11 Fällen die Koloskopie nicht vollständig war.

Bei 12 (1.01 %) der durchgeführten iFOBTs war das Material nicht verwertbar.

Es kam zu einer Diskrepanz zwischen dokumentierten histologischen Befunden und Koloskopien: Es existieren 5 Befunde zu nicht dokumentierten Koloskopien. Diese werden in der späteren Berechnung der Detektionsraten hinzugefügt.

In einem Fall wurde beim Shared Decision Making (SDM) die Entscheidung nicht eindeutig dokumentiert.

In 3 der gefundenen Karzinome wurden die Betroffenen auch als Indexpatienten dokumentiert. In diesen Fällen lag das Datum des Beratungsgesprächs für Indexpatienten jedoch nach dem Datum des pathologischen Befundes.

Es lässt sich zudem, wie bereits in Kapitel 4.1.5 beschrieben, festhalten, dass nicht alle FARKOR-Teilnehmer den vorgesehenen vollen Pfad des Projekts durchlaufen haben. Im nächsten Kapitel (Effektevaluation) ist in der Per-Protocol-Analyse hierzu ein eigener Abschnitt vorhanden, der jedoch bei einer Vergleichsbetrachtung kaum abweichende Ergebnisse findet.

4.2. Effektevaluation

4.2.1. Analysen zu den im Rahmen des Projekts entdeckten Karzinomen und fortgeschrittenen Adenomen

Um Aussagen darüber machen zu können, inwieweit 25- bis unter 50-Jährige mit familiärer Vorbelastung eine Risikogruppe darstellen, in der risikoadaptiertes Screening indiziert ist, sollen hier die Anzahl der entdeckten Karzinome und fortgeschrittenen Adenome mit denen einer regulären Screeningpopulation verglichen werden.

4.2.2. Polypen

Im Rahmen von FARKOR wurden insgesamt bei 166 Teilnehmern Polypen gefunden. Tabelle 33 gibt eine Übersicht über gefundene Polypen in den verschiedenen Altersgruppen, aufgeschlüsselt nach Geschlecht.

	< 30	[30,35)	[35,40)	[40,45)	> 45	Sum
Männer	8	14	19	17	23	81
Frauen	7	9	23	24	22	85
Summe	15	23	42	41	45	166

Tabelle 33: Bei FARKOR-Teilnehmern gefundenen Polypen (geschlechtsspezifisch nach Altersgruppen)

Das mittlere Alter lag bei 39.55. Davon handelte es sich in 48.8% der Fälle um Frauen und in 51.2% der Fälle um Männer.

4.2.3. Adenome

Im Rahmen von FARKOR wurden insgesamt bei 287 Teilnehmern Adenome gefunden. Tabelle 34 gibt eine Übersicht über gefundene Adenome in den verschiedenen Altersgruppen, aufgeschlüsselt nach Geschlecht.

	< 30	[30,35)	[35,40)	[40,45)	> 45	Sum
M	4	20	25	37	57	143
W	10	11	34	39	50	144
Summe	14	31	59	76	107	287

Tabelle 34: Bei FARKOR-Teilnehmern gefundenen Adenome (geschlechtsspezifisch nach Altersgruppen)

Das mittlere Alter lag bei 41.17. Davon handelt es sich in 49.83% der Fälle um Frauen und in 50.17% der Fälle um Männer.

4.2.4. Fortgeschrittene Adenome

Zur Identifikation von fortgeschrittenen Adenomen werden folgende Kriterien angesetzt:

- Adenome, mit einer Größe $\geq 10\text{mm}$;
- villöse Adenome⁵;
- Tubulovillöse Adenome (unabhängig der Größe);

⁵ Es wurden keine villösen Adenome dokumentiert und werde im weiteren Verlauf nicht berücksichtigt

- hochgradige Dysplasie⁶

Die Information für die Größe von Adenomen kann durch die Dokumentationen der durchgeführten Koloskopien berechnet werden. Hierbei wurde jedoch lediglich die Größe unabhängig von der Art der Neoplasie angegeben. Somit muss diese Information mit den Dokumentationen aus den histologischen Befunden verbunden werden.

Insgesamt wurden 76 fortgeschrittene Adenome gefunden. Das mittlere Alter der Betroffenen betrug 41.21 Jahre. Davon handelte es sich in 44.74% der Fälle um Frauen und in 55.26% der Fälle um Männer. Tabelle 35 fasst die Informationen bezüglich des Alters und des Geschlechts zusammen.

	< 30	[30,35)	[35,40)	[40,45)	> 45	Sum
Männer	3	4	5	13	9	34
Frauen	2	3	10	8	19	42
Summe	5	7	15	21	28	76

Tabelle 35: Bei FARKOR-Teilnehmern gefundenen fortgeschrittene Adenome (geschlechtsspezifisch nach Altersgruppen)

4.2.5. Zahlen zu KRK

Es wurden insgesamt 4 kolorektale Karzinome gefunden. Das mittlere Alter betrug 45.75 Jahre. Hierbei waren 2 der Patienten männlich und 2 weiblich. Weitere Details sind in Tabelle 36 zu finden.

	Geschlecht	Altersgruppe	Befund	Primäre Screeningmaßnahme
1	W	> 45	Rektum-Karzinom	iFOBT
2	W	> 45	Kolon-Karzinom	Koloskopie
3	M	[40,45)	Kolon-Karzinom	Koloskopie
4	M	[40,45)	Kolon-Karzinom	iFOBT

Tabelle 36: Bei FARKOR-Teilnehmern entdeckte kolorektale Karzinome

4.2.6. Detektionsraten: Intention-to-treat-Analyse

Im Jahresbericht 2018 des Zentralinstituts für Kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Kretschmann et al., 2018) werden folgende Detektionsraten für Personen in der Altersgruppe 55-59 Jahre angegeben:

⁶ Hochgradige Dysplasien wurden ebenfalls nicht dokumentiert und werden dementsprechend im weiteren Verlauf nicht berücksichtigt.

	Polyp	sonstige Adenome	fortgeschrittene Adenome	KRK
Männer	0.144	0.225	0.076	0.005
Frauen	0.133	0.145	0.049	0.003
Gesamt	0.138	0.182	0.061	0.004

Tabelle 37: Detektionsraten nach Kretschmann

In den nachfolgenden Analysen werden die Ergebnisse mit diesen Raten verglichen: Geschlechterspezifische Raten werden jeweils mit den passenden Raten hierfür verglichen (Zeile 1 und 2). Andere Raten werden mit den Gesamtraten aus Zeile 3 verglichen. Zur Berechnung von Raten wurden FARKOR-Teilnehmer, die angaben, innerhalb der letzten 5 Jahre eine Koloskopie gehabt zu haben, ausgeschlossen.

4.2.7. Definition der Risikogruppen

Nachfolgende Detektionsraten werden anhand folgender Risikogruppen ermittelt:

- Personen mit einem Alter zwischen 25 und 40 Jahren
- Personen mit einem Alter zwischen 41 und 50 Jahren
- Männer
- Frauen
- C1: Erstgradige Verwandte mit KRK
- C2: Zweitgradige Verwandte mit KRK
- C3: Junge Verwandte (<60 Jahre) mit KRK
- C4: Fortgeschrittene Situation: EFA.4 oder EFA-5 (VFA-2 oder VFA-3)

4.2.8. Detektionsraten nach definierten Risikogruppen

Tabelle 38 zeigt die Detektionsraten für die definierten Risikogruppen für Polypen, Adenome, fortgeschrittene Adenome und KRK. In Klammern ist zusätzlich das 95%-Konfidenzintervall angegeben.

Risikogruppe	Polypen	Adenome	Fort.Adenome	CRC
25-40	0.092 [0.072,0.116]	0.138 [0.113,0.166]	0.033 [0.021,0.05]	0 [0,0.007]
41-50	0.102 [0.08,0.129]	0.212 [0.181,0.247]	0.059 [0.043,0.081]	0.006 [0.002,0.017]
M	0.115 [0.09,0.144]	0.198 [0.167,0.233]	0.052 [0.036,0.074]	0.003 [0.001,0.014]
W	0.083 [0.065,0.106]	0.154 [0.129,0.182]	0.04 [0.028,0.057]	0.003 [0,0.011]
C1	0.103 [0.082,0.128]	0.193 [0.164,0.224]	0.066 [0.049,0.087]	0.006 [0.002,0.016]
C2	0.093 [0.074,0.117]	0.16 [0.135,0.189]	0.049 [0.035,0.068]	0.001 [0,0.009]
C3	0.084 [0.062,0.114]	0.185 [0.152,0.223]	0.064 [0.044,0.09]	0.002 [0,0.013]
C4	0.111 [0.076,0.158]	0.171 [0.127,0.224]	0.071 [0.044,0.112]	0.008 [0.001,0.031]

Tabelle 38: Detektionsraten der Intention-to-treat-Analyse mit gesamten Programmdurchlauf

Zusätzlich ist in Abbildung 17 dieselbe Information grafisch abgebildet. Hierbei ist auf der y-Achse die jeweilige Risikogruppe abgetragen und auf der x-Achse die Rate. Des Weiteren sind zum Vergleich die Raten aus Kretschmann et al. (2018) als vertikale Linien hinzugefügt worden. Schwarz repräsentiert die Gesamtpopulation, hellblau Frauen und dunkelblau Männer.

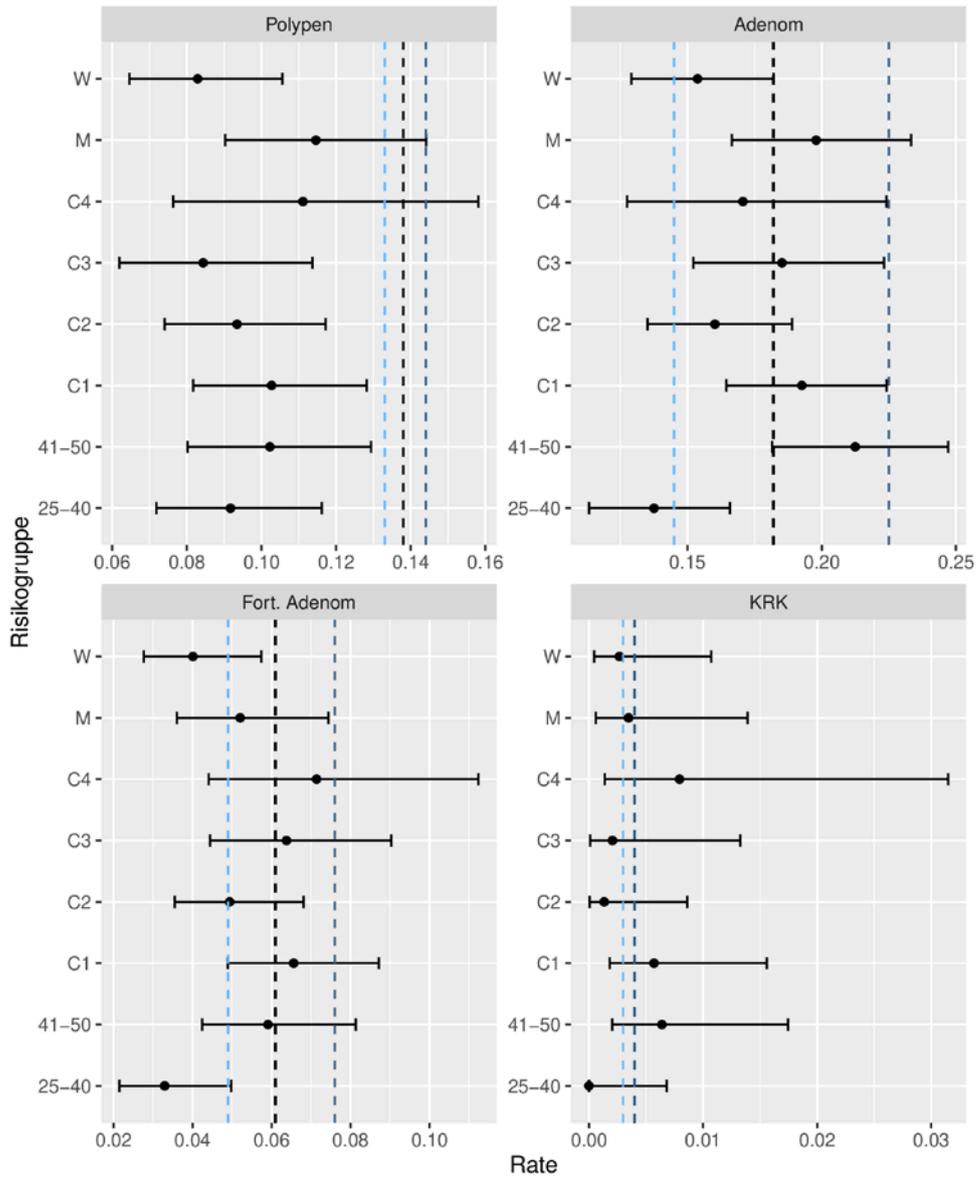


Abbildung 17: Detektionsraten für Polypen, Adenome, fortgeschrittene Adenome, und Karzinome mit zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen. Die vertikalen Linien sind die Vergleichsraten aus Kretschmann et al. (2018). Schwarz repräsentiert die Gesamtpopulation, hellblau Frauen und dunkelblau Männer.

4.2.9. Detektionsraten nach Altersgruppen und Geschlecht

Tabelle 39 gibt die Detektionsraten für Polypen in den jeweiligen Altersgruppen getrennt nach Geschlecht wieder. In Klammern ist das zugehörige 95%-Konfidenzintervall dargestellt. Zusätzlich gibt Abbildung 18 dieselben Informationen als Plot wieder.

Geschlecht	< 30	[30,35)	[35,40)	[40,45)	> 45
Gesamt	0.096 [0.054,0.161]	0.092 [0.057,0.144]	0.104 [0.057,0.146]	0.104 [0.057,0.143]	0.098 [0.073,0.135]
Männer	0.131 [0.062,0.248]	0.129 [0.073,0.214]	0.119 [0.073,0.192]	0.108 [0.073,0.175]	0.121 [0.07,0.187]
Frauen	0.067 [0.025,0.155]	0.053 [0.02,0.125]	0.093 [0.02,0.149]	0.101 [0.02,0.154]	0.081 [0.056,0.129]

Tabelle 39: Detektionsraten für gefundenen Polypen (geschlechtsspezifisch nach Altersgruppen)

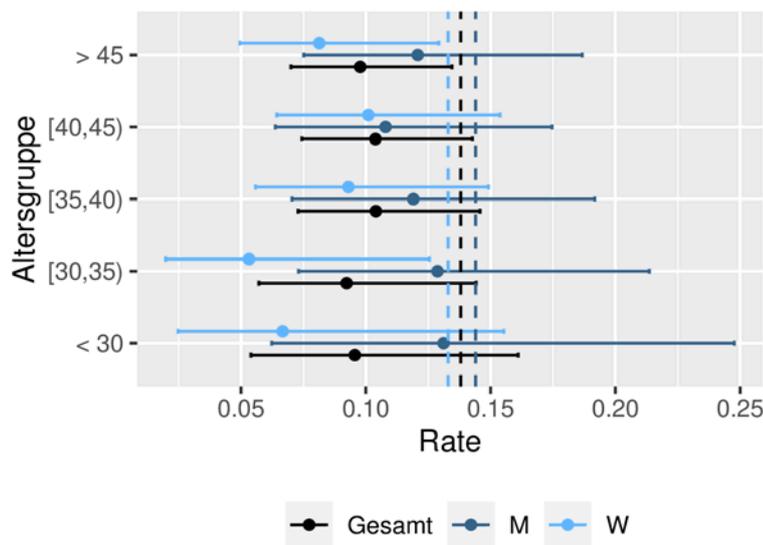


Abbildung 18: Detektionsraten für Polypen, getrennt nach Geschlecht und Altersgruppe. In schwarz ist zusätzlich die kombinierte Rate abgebildet.

Tabelle 40 gibt die Detektionsraten für Adenome in den jeweiligen Altersgruppen getrennt nach Geschlecht wieder. In Klammern ist das zugehörige 95%-Konfidenzintervall dargestellt. Zusätzlich gibt Abbildung 19 dieselben Informationen als Plot wieder.

Geschlecht	< 30	[30,35)	[35,40)	[40,45)	> 45
Gesamt	0.103 [0.06,0.17]	0.123 [0.082,0.18]	0.164 [0.082,0.213]	0.178 [0.082,0.224]	0.237 [0.125,0.286]
M	0.066 [0.021,0.167]	0.149 [0.088,0.236]	0.167 [0.088,0.246]	0.216 [0.088,0.295]	0.315 [0.108,0.397]
W	0.133 [0.069,0.236]	0.096 [0.047,0.178]	0.163 [0.047,0.228]	0.152 [0.047,0.211]	0.182 [0.113,0.242]

Tabelle 40: Detektionsraten für gefundenen Adenome (geschlechtsspezifisch nach Altersgruppen)

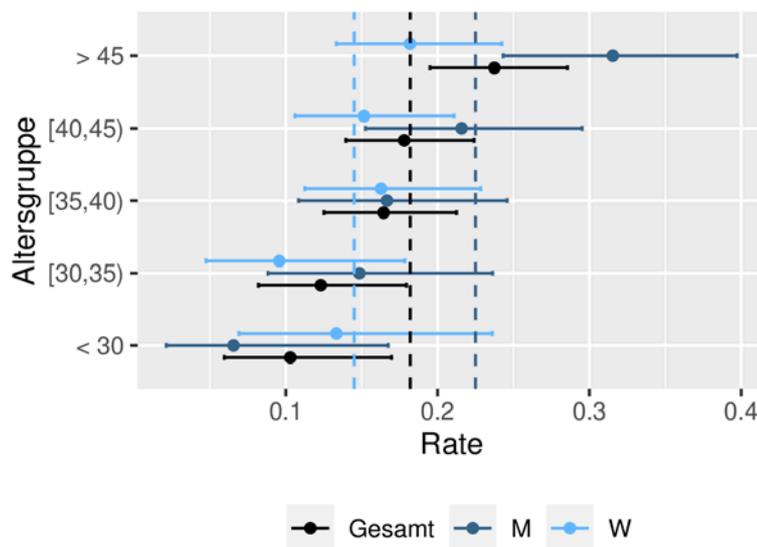


Abbildung 19: Detektionsraten für Adenome, getrennt nach Geschlecht und Altersgruppe. In schwarz ist zusätzlich die kombinierte Rate abgebildet.

Tabelle 41 gibt die Detektionsraten für fortgeschrittene Adenome in den jeweiligen Altersgruppen getrennt nach Geschlecht wieder. In Klammern ist das zugehörige 95%-Konfidenzintervall dargestellt. Zusätzlich gibt Abbildung 20 dieselben Informationen als Plot wieder.

Geschlecht	< 30	[30,35)	[35,40)	[40,45)	> 45
Gesamt	0.037 [0.014,0.088]	0.031 [0.013,0.069]	0.037 [0.013,0.067]	0.045 [0.013,0.074]	0.064 [0.02,0.096]
Männer	0.049 [0.013,0.146]	0.04 [0.013,0.104]	0.024 [0.013,0.073]	0.079 [0.013,0.141]	0.06 [0.006,0.115]
Frauen	0.027 [0.005,0.102]	0.021 [0.004,0.082]	0.047 [0.004,0.093]	0.02 [0.004,0.054]	0.067 [0.022,0.112]

Tabelle 41: Detektionsraten für gefundenen kolorektale Karzinome (geschlechtsspezifisch nach Altersgruppen)

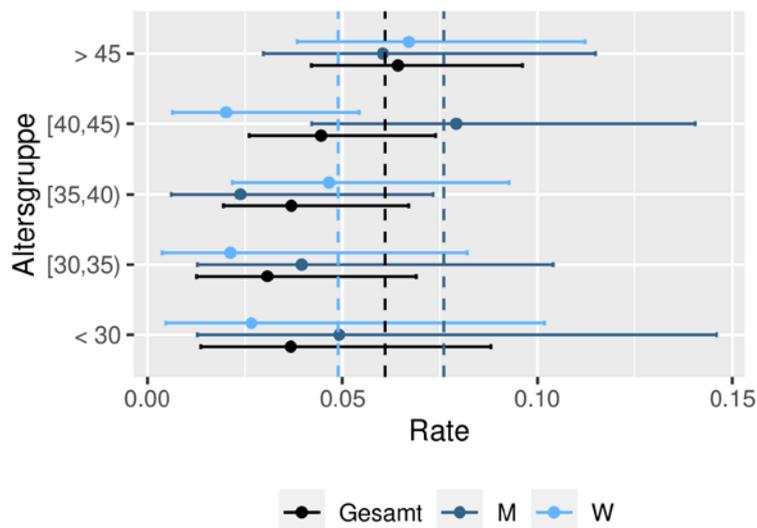


Abbildung 20: Detektionsraten für gefundene fortgeschrittene Adenome (geschlechtsspezifisch nach Altersgruppen)

4.2.10. Detektionsraten über alle Gruppen:

Nachfolgende Tabelle zeigt die berechneten Detektionsraten von Adenomen, fortgeschrittenen Adenomen und KRKs über alle Altersgruppen und Geschlechter. Als Basis hierfür werden die koloskopierten Patienten betrachtet.

Typ	Anzahl	Rate [95%-KI]	Alter[25%-,75%-Quantil]
Adenom	232	0.176 [0.156, 0.197]	40.948 [37, 37]
Fortgeschrittenes Adenom	60	0.045 [0.035, 0.058]	40.983 [36.75, 47]
Kolorektales Karzinom	4	0.003 [0.001, 0.008]	45.75 [43.5, 48.25]

Tabelle 42: Detektionsraten der koloskopierten Teilnehmer

4.2.11. Detektionsraten Per-Protocol-Analyse

Es gaben nur 1493 der koloskopierten Patienten an, dass bei ihnen in der Vergangenheit keine Koloskopie durchgeführt wurde, und weitere 100 Patienten nannten konkrete Beschwerden als Gründe für die im Programm durchgeführte Koloskopie, die somit diagnostischen Charakter hatte. In einer Per-Protocol-Analyse werden diese Patienten ausgeschlossen, um den Effekt des Programms bei beschwerdefreien, koloskopiernaiven Screeningteilnehmern evaluieren zu können. Somit reduziert sich für die Per-Protocol-Analyse die Anzahl an FARKOR-Teilnehmern mit einer Koloskopie von 1595 auf 1399. Es sind also 196 weniger Personen für die Analyse vorhanden. Die Per-Protocol-Analyse wird nur noch für die definierten Risikogruppen durchgeführt.

4.2.12. Ergebnisse

Tabelle 43 zeigt die Detektionsraten für die definierten Risikogruppen für Polypen, Adenome, fortgeschrittene Adenome und KRK. In Klammern ist zusätzlich das 95%-Konfidenzintervall angegeben.

Risikogruppe	Polypen	Adenome	Fort.Adenome	CRC
25-40	0.099 [0.079,0.124]	0.144 [0.119,0.172]	0.036 [0.024,0.053]	0 [0,0.007]
41-50	0.105 [0.084,0.131]	0.212 [0.183,0.245]	0.056 [0.04,0.076]	0.003 [0.001,0.012]
Männer	0.119 [0.094,0.149]	0.208 [0.176,0.244]	0.052 [0.036,0.074]	0.002 [0,0.011]
Frauen	0.09 [0.072,0.113]	0.155 [0.131,0.182]	0.042 [0.029,0.058]	0.001 [0,0.008]
C1	0.106 [0.085,0.13]	0.178 [0.152,0.207]	0.052 [0.038,0.071]	0.003 [0,0.01]
C2	0.097 [0.078,0.121]	0.158 [0.134,0.186]	0.04 [0.028,0.057]	0.001 [0,0.008]
C3	0.095 [0.072,0.124]	0.192 [0.159,0.229]	0.05 [0.034,0.074]	0.002 [0,0.012]
C4	0.118 [0.084,0.163]	0.168 [0.127,0.218]	0.061 [0.037,0.097]	0.004 [0,0.023]

Tabelle 43: Detektionsraten in der Per-Protocol-Population von FARKOR-Teilnehmern

Zusätzlich ist in Abbildung 21 dieselbe Information grafisch abgebildet. Hierbei ist auf der y-Achse die jeweilige Risikogruppe abgetragen und auf der x-Achse die Rate. Zusätzlich sind zum Vergleich die Raten aus Kretschmann et al. (2018) als vertikale Linien hinzugefügt worden. Schwarz repräsentiert die Gesamtpopulation, hellblau Frauen und dunkelblau Männer.

In der Per-Protocol-Analyse ergibt sich grundsätzlich ein ähnliches Bild wie in der Intention-to-treat-Analyse: Es werden weniger Polypen gefunden als in der Vergleichsliteratur. Bei den Raten für gefundene Adenome wird für Frauen eine leicht höhere, für Männer eine leicht niedrigere Rate berechnet. Für die Gruppe der 41-50 Jahre alten Teilnehmer konnte eine höhere Rate berechnet werden. Dies gilt auch ebenfalls für die Risikogruppen C1 und C3. Die Raten für Karzinome wurden ebenfalls etwas kleiner geschätzt. In der Per-Protocol-Analyse werden für fortgeschrittene Adenome leicht höhere Werte berechnet als in der der Intention-to-treat-Analyse. Jedoch sind hier die Raten etwas kleiner als in der Vergleichsgruppe.

4.2.13. Per-Protocol-Analyse für Teilnehmer mit gesamten Programmdurchlauf

In der Per-Protocol-Analyse zuvor wurden alle FARKOR-Teilnehmer berücksichtigt, die die Einschlusskriterien erfüllen und eine Screeningmaßnahme keinen diagnostischen Charakter hat. Nachfolgend wird eine weitere Einschränkung vorgenommen: Es werden lediglich Teilnehmer berücksichtigt, die das FARKOR-Programm komplett durchlaufen haben. Somit ist gefordert, dass die Teilnehmer eine dokumentierte einfache Familienanamnese, eine Dokumentation zum Shared Decision Making und eine dokumentierte Koloskopie mit anschließendem histologischem Befund aufweisen. Es ist möglich, dass Teilnehmer vor einer Koloskopie einen iFOBT durchführen haben lassen.

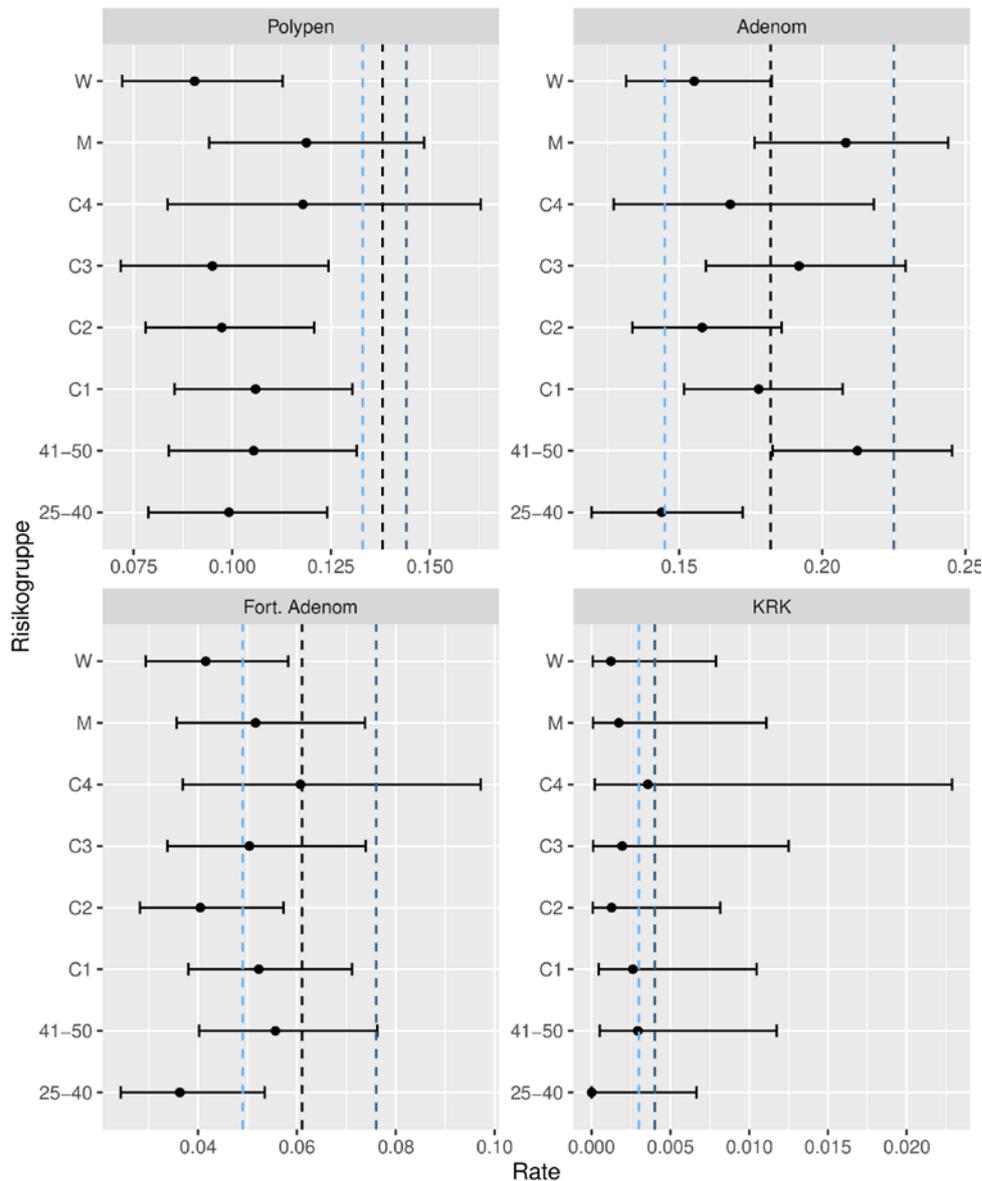


Abbildung 21: Detektionsraten für Polypen, Adenome, fortgeschrittene Adenome, und Karzinome mit zugehörigen Konfidenzintervallen in der FARKOR-Per-Protocol-Population. Die vertikalen Linien sind die Vergleichsraten aus Kretschmann et al. (2018). Schwarz repräsentiert die PP-Gesamtpopulation, hellblau Frauen und dunkelblau Männer.

Für diese Analyse können somit 1141, also 71.54 % Personen berücksichtigt werden. Für die Berechnung der Raten des KRK bleibt jedoch nur noch eine Person übrig.

Tabelle 44 zeigt die Detektionsraten für diese Subgruppe für Polypen, Adenome, fortgeschrittene Adenome und KRK. In Klammern ist zusätzlich das Konfidenzintervall angegeben. Es ist sind nur sehr kleine Unterschiede zu der normalen Per-Protocol-Analyse festzustellen.

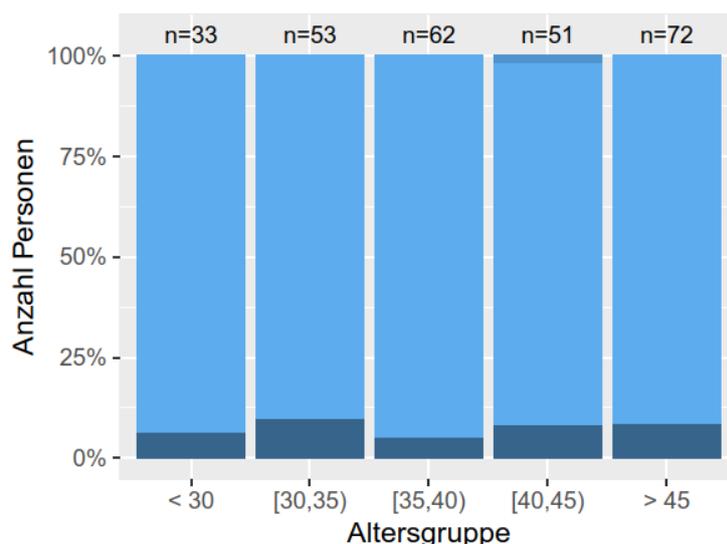
Risikogruppe	Polypen		Adenome		Fort.Adenome		CRC	
25-40	0.099	[0.077,0.127]	0.144	[0.117,0.176]	0.038	[0.025,0.058]	0 [0,0.008]	
41-50	0.106	[0.082,0.135]	0.212	[0.18,0.248]	0.057	[0.04,0.08]	0.002	[0,0.011]
M	0.118	[0.091,0.152]	0.215	[0.179,0.255]	0.056	[0.037,0.082]	0.002	[0,0.014]
W	0.092	[0.072,0.117]	0.153	[0.127,0.182]	0.041	[0.028,0.06]	0 [0,0.007]	
C1	0.107	[0.085,0.133]	0.166	[0.139,0.197]	0.055	[0.039,0.076]	0.002	[0,0.01]
C2	0.096	[0.075,0.121]	0.159	[0.133,0.189]	0.043	[0.029,0.061]	0.001	[0,0.009]
C3	0.098	[0.073,0.13]	0.187	[0.153,0.227]	0.056	[0.037,0.082]	0.002	[0,0.014]
C4	0.119	[0.082,0.169]	0.136	[0.096,0.188]	0.055	[0.031,0.095]	0.004	[0,0.027]

Tabelle 44: Detektionsraten in der FARKOR-Per-Protocol-Population

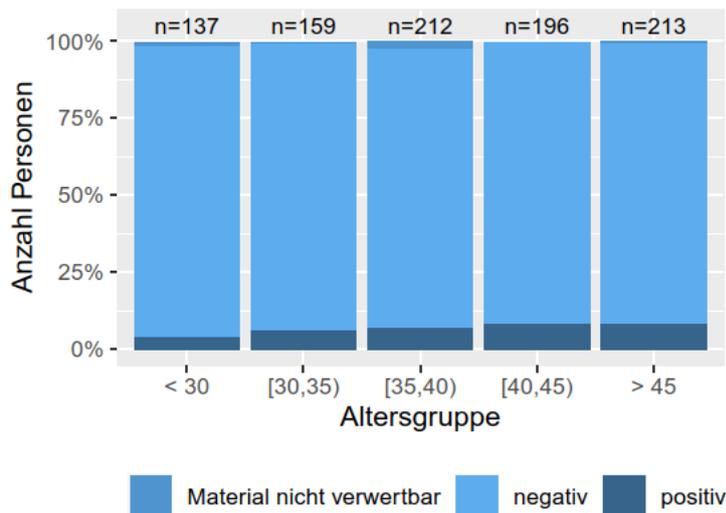
4.2.14. Ergebnisse der im Rahmen des Projekts durchgeführten iFOBTs

Von den im Rahmen von FARKOR durchgeführten iFOBTs waren 81 (6.82 %) positiv und in 1095 (92.17 %) negativ.

Die Abbildungen 22a (Männer) und 22b (Frauen) zeigen die Verteilung in den einzelnen Altersgruppen. Farblich ist das Ergebnis des iFOBTs codiert.



(a) Altersverteilung für iFOBT-Screenings bei Männern. Farblich ist das Ergebnis in jeder Altersgruppe codiert



(b) Altersverteilung für iFOBT-Screenings bei Frauen.
 Farblich ist das Ergebnis in " jeder Altersgruppe codiert.

Abbildung 22: Verteilung der iFOBT-Ergebnisse in den einzelnen Altersgruppen, aufgeteilt nach Geschlecht: (a) Männer, (b) Frauen.

Eine Regressionsanalyse soll mehr Aufschluss über das Ergebnis der dokumentierten iFOBT-Screenings geben. Hierbei sollen nun zwei verschiedene logistische Regressionsmodelle miteinander verglichen werden. In einer einfachen Variante wird das Ergebnis des iFOBTs (positiv oder negativ) auf das Geschlecht regressiert. In einem weiteren Modell wird wieder zusätzlich das Alter als glatter Effekt (aufgeschlüsselt nach dem Geschlecht) hinzugefügt.

Die Tabellen 45 und 46 fassen die geschätzten Modelle zusammen. Abbildung 23 zeigt die glatten Effekte des nicht-linearen Modells. Beide Modelle zeigen ein ähnliches Ergebnis: Laut diesen hatten Frauen innerhalb des FARKOR-Projekts eine leicht niedrigere Chance, einen positiven iFOBT zu bekommen. Des Weiteren scheint es einen sehr leichten Effekt für das Alter zu geben. Jedoch sind alle Ergebnisse nicht aussagekräftig, da alle Ergebnisse nicht signifikant sind. Dies ist auch in den hohen Konfidenzbändern zu erkennen. Im Rahmen der positiven iFOBTs kam es lediglich in 7 Fällen zu Abklärungskoloskopien. In Kombination mit den Informationen aus den Koloskopien lassen sich hieraus die Anzahl an richtig- und falsch-positiven iFOBTs berechnen. Demnach wurde lediglich in 3 der 7 Koloskopien Polypen gefunden. Daraus folgt, dass es insgesamt zu 4 falsch-positiven iFOBTs kam.

A.parametric coefficients	Estimate	Std. Error	t-value	p-value
(Intercept)	-2.5257	0.2324	-10.8690	< 0.0001
GESCHLECHT	-0.1027	0.2675	-0.3840	0.7010

Tabelle 45: Regressionsmodell: Assoziation zwischen Geschlecht und positivem iFOBT.

A. parametric coefficients	Estimate	Std. Error	t-value	p-value
(Intercept)	-2.5278	0.2331	-10.8462	< 0.0001
GESCHLECHT	-0.1244	0.2697	-0.4613	0.6446
B. smooth terms	edf	Ref.df	F-value	p-value
s(Alter):GESCHLECHTM	1.0003	1.0005	0.0207	0.8864
s(Alter):GESCHLECHTW	1.0000	1.0000	3.3915	0.0655

Tabelle 46: Regressionsmodell: Assoziation zwischen Alter, Geschlecht und positivem iFOBT.

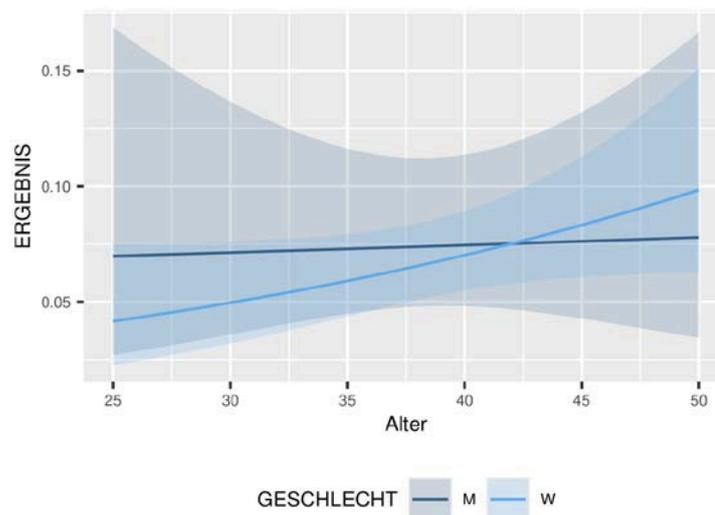


Abbildung 23: Geschätzter marginaler Effekt vom Alter auf die logarithmierte Chance für ein positives iFOBT-Ergebnis, aufgeschlüsselt nach Geschlecht

Die Tabellen 47 und 48 zeigen die Anzahl und relativen Anteile an positiven iFOBTs für die Risikogruppen C.1 und C.2. Es sind nur sehr kleine Unterschiede innerhalb der Risikogruppen zu finden. Ein Two-proportion-z-Test bestätigt diese Beobachtung.

C.1	Anz.positiv	Anz.C1	Rate
Ja	19	354	0.054 [0.034,0.084]
Nein	62	827	0.075 [0.058,0.096]

Tabelle 47: Informationen zu iFOBT-Ergebnissen in der Risikogruppe C.1 (Personen mit erstgradigen Verwandten, die mit KRK diagnostiziert wurden)

C.2	Anz.positiv	Anz.C2	Rate
Ja	52	794	0.065 [0.05,0.086]
Nein	25	373	0.067 [0.045,0.099]

Tabelle 48: Informationen zu iFOBT-Ergebnissen in der Risikogruppe C.2 (Personen mit zweitgradigen Verwandten, die mit KRK diagnostiziert wurden)

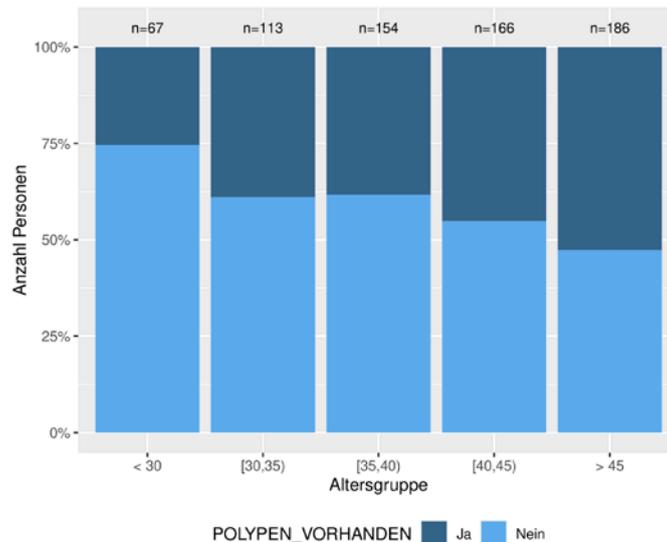
4.2.15. Analyse zur Häufigkeit von im Rahmen des Programms entdeckten Polypen

Durch die durchgeführten Koloskopien wurde in 632 (39.6%) Fällen ein oder mehrere gefundene Polypen dokumentiert. Tabelle 49 gibt einen Überblick über die dokumentierte Anzahl an gefundenen Polypen für Männer und Frauen. Bei einem Vergleich scheint es zu einer Diskrepanz in den dokumentierten Zahlen gekommen zu sein.

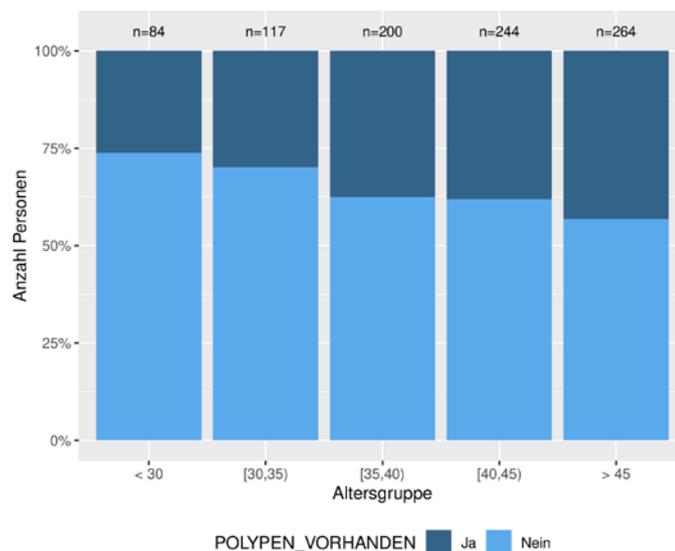
	0	1	2 bis 4	>4	Summe
Männer	436	133	106	11	686
Frauen	659	150	92	8	909
Summe	1095	283	198	19	1595

Tabelle 49: Multiplizität der im FARKOR-Programm gefundenen Polypen.

Die Abbildungen 24a (Männer) und 24b (Frauen) zeigen die den Anteil gefundener Polypen für verschiedene Altersgruppen.



(a) Männliche Koloskopieteilnehmer



(b) Weibliche Koloskopieteilnehmerinnen

Abbildung 24: Prävalenz von Polypen nach Altersgruppe und Geschlecht bei FARKOR-Teilnehmern

4.2.16. Analyse zu durchgeführten Polypektomien

Insgesamt wurde bei 433 (27.15 %) Personen eine Polypektomie im Rahmen der Koloskopie durchgeführt. Demnach wurde in 199 (31%) Fällen keine Polypektomie durchgeführt, obwohl Polypen vorhanden waren. Das mittlere Alter der Patienten liegt bei 40.57 (Standardabweichung: 6.35). Abbildung 25 zeigt die Anzahl der durchgeführten Polypektomien aufgeschlüsselt nach Altersgruppen. Farblich ist das Geschlecht, Frauen in hellblau und Männer in dunkelblau codiert.

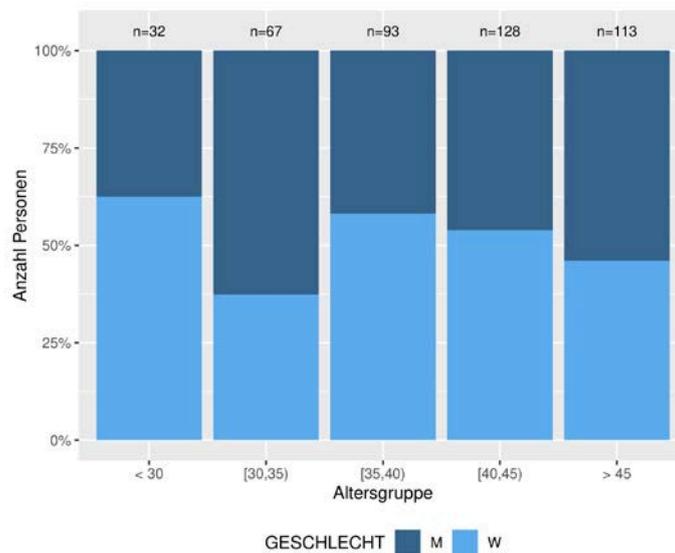


Abbildung 25: Anzahl an Personen, bei denen es im Rahmen einer Koloskopie zu einer Polypektomie gekommen ist, aufgeschlüsselt nach Altersgruppen. In hellblau ist der Anteil an Frauen dargestellt, in dunkelblau der Anteil der Männer

In 415 der 433 Polypektomien konnten alle Polypen entfernt werden. In 11 konnte nur ein Teil entfernt werden. In 7 Fällen wurde kein Polyp entfernt.

Tabelle 50 zeigt, wie häufig welche Art der Biopsie vorgenommen wurde.

	N	[%]
Schlingenektomie mittels Hochfrequenz	123.00	26.39
Schlingenektomie ohne Hochfrequenz (kalte Schlingenektomie)	55.00	11.80
Zangenabtragung	288.00	61.80

Tabelle 50: Angaben zu den vorgenommenen Biopsien

4.2.17. Analyse zur Histologie

Es sind für 464 Fälle histologische Daten vorhanden. Insgesamt wurden 166 Polypen analysiert. Hiervon handelte es sich in 140 Fällen um hyperplastische Polypen und in 26 um sonstige, gutartige Polypen.

Insgesamt wurden 287 Adenome festgestellt. In 89 handelte es sich um serratierte Adenome, in 173 um tubuläre und in 26 um tubulovillöse Adenome. In 166 Fällen war das Material nicht verwertbar.

4.3. Analyse zu im Rahmen des Projekts aufgetretenen Komplikationen

Eines der Ziele von FARKOR ist die Beschreibung möglicher negativer Effekte die durch die Diagnostik entstehen können. Im Rahmen der durchgeführten Koloskopien ist es lediglich in 4, also 0.25% der Fälle zu einer Komplikation gekommen. Hierbei handelte es sich in 3 Fällen um Blutungen. In einem Fall wurde "Andere" dokumentiert⁷. In allen Fällen konnten die Komplikationen konservativ behandelt werden. Operative Behandlungen waren somit nicht notwendig.

5. Vergleich der FARKOR-Teilnehmer mit der Population der teilnahmeberechtigten Versicherten

5.1. Teilnehmerselektion

Insgesamt waren von den beteiligten Krankenkassen aggregierte Stammdaten zu 3.709.368 Versicherten der teilnahmeberechtigten Altersgruppe übermittelt worden. Hiervon waren 1.821.679 (49,11%) weiblich, 1.887.679 männlich (50,89%) und zehn divers (0,00%).

Somit beträgt der Anteil der Teilnehmer mit einfacher Familienanamnese 0.70% der teilnahmeberechtigten Versicherten (0,99% der Frauen und 0,41% der Männer).

Abbildung 26 stellt die Alters- und Geschlechtsverteilungen von teilnahmeberechtigten Versicherten und Teilnehmern mit einfacher Familienanamnese gegenüber. Augenfällig ist das deutliche Überwiegen der weiblichen Teilnehmerinnen in jedem Alter. Bei Männern zeichnet sich zudem eine Tendenz zu einer stärkeren Teilnahme mit steigendem Alter ab.

⁷ Mögliche Kategorien für Komplikationen waren: "Kardiopulmonal", "Blutung", "Perforation", "Andere"

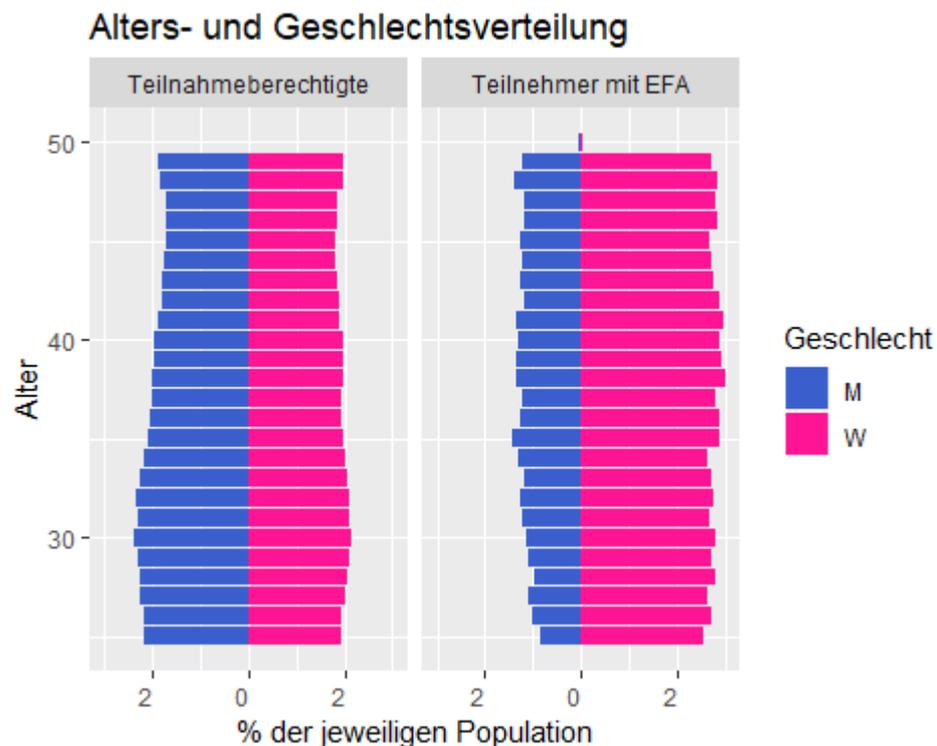


Abbildung 26: Alters- und Geschlechtsverteilungen von teilnahmeberechtigten Versicherten und FARKOR-Teilnehmern

5.2. Abgleich der FARKOR-Daten mit den individualisierten Krankenkassendaten

Die individualisierten Stammdaten der Krankenkassen enthielten lediglich 15.260 Versicherte mit Versicherungsnummern von FARKOR-Teilnehmern. Bezogen auf die Gesamtzahl von 26.271 Personen, die in der FARKOR-Datenbank (teilweise auch mit Altersangabe außerhalb des Wertebereichs der Zielgruppe) dokumentiert worden waren, fanden sich also 58,09% in den Kassendaten wieder. Ermittlungen zu den Ursachen der lückenhaften Daten ergaben folgendes Bild:

- Ungültige Versichertennummern: Von den ärztlichen Leistungserbringern waren Versichertennummern fehlerhaft dokumentiert worden. Dies betraf je nach 2,4% bis 4,7% der versicherten FARKOR-Teilnehmer
- Versichertennummern von Teilnehmern aus dem Quartal 1/2021 waren plangemäß den Kassen nicht übermittelt worden und somit keiner Kasse zuordenbar (n = 4.112).
- Eine der Kassen hatte nicht wie vereinbart Individualdaten zu allen bei ihr versicherten FARKOR-Teilnehmern übermittelt, sondern ausschließlich zu solchen mit einschlägigen ICD-, OPS- und EBM-Codes (n = 4.555 fehlende Records). Hierdurch sollte es also nicht zu einer Unterfassung relevanter Diagnosen und Leistungen außerhalb von FARKOR gekommen sein.
- Eine weitere Kasse hatte mit einer veralteten Teilnehmerliste für die als Probelauf geplante erste Datenlieferung gearbeitet (n = 1.934 fehlende Records).

- Die FARKOR-Datenbank verzeichnete 81 positive iFOBT bei Personen mit gültiger Altersangabe. Siebzehn der Betroffenen lehnten eine Klärung des Befunds ab ($n = 2$) bzw. wollten abwarten ($n = 15$). Von den 64 Teilnehmern, die sich für eine Koloskopie entschieden, sind nur sieben dieser Untersuchungen in der FARKOR-Datenbank dokumentiert. (Die übrigen vier Records zu Koloskopien bei Teilnehmern mit initialer Entscheidung für einen iFOBT wurden trotz eines negativen Tests durchgeführt.) In den Krankenkassendaten fanden sich Records der übrigen 54 Personen, 35 davon mit dokumentierter Koloskopie (OPS-Code 1-65 oder entsprechende EBM-GOP).
- Insgesamt 1789-mal war die initiale shared decision (SDM) zugunsten einer Koloskopie getroffen worden. Von 518 dieser Teilnehmer fehlt die Dokumentation einer Koloskopie in der FARKOR-Datenbank. In den Krankenkassendaten konnten 507 dieser Teilnehmer identifiziert werden. Hier wurden 174 Koloskopien verzeichnet, drei davon mit dem Nachweis gutartiger Neubildungen, eine mit Diagnose eines Karzinoms.

Aus den von den Krankenkassen gelieferten ICD-10-Codes ergab sich die zunächst unerwartet hohe Anzahl von 57 FARKOR-Teilnehmern mit KRK-Diagnose⁸. Eine detaillierte Einzelfallbetrachtung erbrachte folgende Befunde:

- Zu zweien der vier in der FARKOR-Datenbank dokumentierten KRK-Erstdiagnosen fanden sich entsprechende Einträge in den Kassendaten.
- In vier Fällen war in der FARKOR-Datenbank ein Beratungsgespräch mit einer shared decision (SDM) zu weiterer Diagnostik verzeichnet, wobei letztere in der FARKOR-Datenbank nicht dokumentiert war. In den Krankenkassendaten fanden sich zeitnah (dreimal im selben Quartal, einmal im Folgequartal) gesicherte KRK-Diagnosen. Muthmaßlich handelt es sich um Patienten, deren Diagnostik außerhalb von FARKOR abgeschlossen wurde.
- In einem Fall verzeichnet die FARKOR-Datenbank eine Koloskopie mit Exzision von Polypen, aber keinen zugehörigen histologischen Befund. Die Kassendaten belegen im gleichen Quartal eine gesicherte KRK-Diagnose.
- In 21 Fällen handelte es sich um Indexpatienten mit rezenter KRK-Diagnose, die das im Studienplan optional vorgesehene Beratungsgespräch in Anspruch genommen hatten.
- Bei weiteren vier Indexpatienten waren abweichend vom Studienplan zusätzlich zum Beratungsgespräch weitere FARKOR-Leistungen erbracht worden. In drei Fällen handelte es sich um einfache Familienanamnesen, in einem weiteren Fall um eine Koloskopie mit Polypektomie bei einem 60jährigen.

⁸ Angesichts der Alters- und Geschlechtsverteilung der FARKOR-Teilnehmer und Populationsdaten aus den Inzidenztabelle für das Jahr 2017 im Einzugsgebiet des Tumorregisters München am Tumorzentrum München (www.tumorregister-muenchen.de/facts/incidence.php) hätte man in der Projektlaufzeit 3,5 inzidente KRK bei Frauen sowie 1,1 bei Männern erwartet. In einer screening-naiven Population ist zudem mit der Entdeckung längere Zeit vorbestehender prävalenter Karzinome zu rechnen.

- In 13 Fällen waren abweichend vom Studienprotokoll Patienten mit bekannter Vordiagnose eines KRK in das FARKOR-Programm eingeschleust worden, ohne dass ein Indexpatienten-Beratungsgespräch dokumentiert worden wäre.
- In acht Fällen war der FARKOR-Prozess frühzeitig abgebrochen worden (falsch negatives Screening-Ergebnis). In sechs Fällen fand sich bei der einfachen Familienanamnese kein Hinweis auf ein familiär bedingt erhöhtes Risiko. Einer der Screening-Prozesse war mit einem negativen iFOBT beendet worden. In einem weiteren Fall verzeichnet die FARKOR-Datenbank eine Koloskopie ohne Besonderheit bei einem jungen Patienten mit bekannter Familienanamnese eines Lynch-Syndroms. Im selben Quartal findet sich in den Kassendaten die Verdachtsdiagnose eines KRK, fünf Quartale später erscheint diese als gesichert. Sechs der acht Patienten waren älter als 40 Jahre.
- In vier Fällen blieb die Fehlersuche ohne Ergebnis.

Dass nur zwei der vier in der FARKOR-Datenbank erfassten, neu erkannten Karzinome in den Krankenkassendaten identifiziert werden konnten, passt zu der allgemeinen Quote von 58.09%. Daneben verzeichnen die Krankenkassendaten acht Karzinompatienten, bei denen der Screening-Prozess aufgrund der negativen Familienanamnese abgebrochen war (falsch-negative Screening-Ergebnisse) sowie fünf inzidente Karzinomfälle, die im Rahmen von der Abklärungsdiagnostik außerhalb von FARKOR diagnostiziert wurden. Hierzu dürften sich ähnlich hohe Patientenzahlen addieren, die weder in der FARKOR-Datenbank noch in den Kassendaten erfasst wurden.

Auch die im vorliegenden Bericht angegebenen Adenom-Entdeckungsraten stellen mit Sicherheit konservative Schätzungen dar.

6. Schlussfolgerungen und Empfehlungen des Evaluators

Im Rahmen des FARKOR-Projektes wurden an 25848 Personen mit vollständigen und gültigen Altersangaben einfache Familienanamnesen durchgeführt. Diese bestanden aus einer Reihe von fünf Fragen zum Auftreten kolorektaler Karzinome (KRK) bei erst- und höhergradig Verwandten der Studienperson. Ein Studienteilnehmer hatte eine positive einfache Familienanamnese (pEFA), falls er positiv auf die Frage antwortete, ob bei einer erst- oder zweitgradig verwandten Person ein KRK diagnostiziert wurde. Es wurden insgesamt 5769 der 25848 Studienteilnehmern mit einer pEFA (22.32%) dokumentiert. Von allen FARKOR-Teilnehmern berichteten 2552 (9.87%) in der einfachen Familienanamnese von Verwandten mit einer KRK-Diagnose vor dem Alter von 60 Jahren.

Von den 25848 Studienteilnehmern waren 18055 Frauen (69.85%). Die räumliche Verteilung der Studienteilnehmer über Bayern war nicht homogen und zeigte Konzentrationen in Metropolregionen. Eingeschlossen wurden Studienteilnehmer im Alter zwischen 25 und 50 Jahren. Das Alter der Studienteilnehmer war gleichmäßig in diesem Spektrum verteilt, was nicht ganz dem Altersaufbau der bayerischen Bevölkerung entspricht. So waren insbesondere jüngere Männer unterrepräsentiert. Insgesamt gaben 3626 Studienteilnehmer (14.03%) an, innerhalb der vergangenen fünf Jahre vor der Programmteilnahme eine Koloskopie erhalten zu haben. 2639 Studienteilnehmer (10.21%) hatten einen iFOBT im Jahr vor der Programmteilnahme durchführen lassen oder berichteten von Blut im Stuhl.

Das Programm hatte einen Algorithmus für die Studienteilnehmer vorgegeben. Nach Feststellung einer pEFA konnte ein Beratungsgespräch (shared decision making, SDM) und eine vertiefte Familienanamnese (VFA) in Anspruch genommen werden. Das SDM führte zu einem

Angebot einer weiterführenden Screening-Maßnahme. Im Rahmen der VFA wurden Familienstammbäume erhoben, mit denen sich die Konsistenz zu den entsprechenden Kriterien zum familiären KRK-Risiko abgleichen lässt. Somit konnten bei 2504 Studienteilnehmer die Stammbäume mit den Angaben zur Erfüllung relevanter Kriterien in EFA und VFA geprüft werden. Die Konsistenzen lagen zwischen 63.02% und 92.52%. Details sind in den Tabellen 29 (EFA) und 30 (VFA) zu finden. Im Projekt wurden bei 1188 (20.59%) der Studienteilnehmer mit positiver einfacher Familienanamnese ein immunologischer Stuhltest (iFOBT) dokumentiert und bei 1595 (27.65%) eine Koloskopie. Der Anteil von Frauen beim iFOBT war 77.19% (n=917), der bei der Koloskopie 56.99% (n=909). Das mittlere Alter beim iFOBT betrug 38 Jahre (Standardabweichung 6.92) und 40 Jahre bei der Koloskopie (Standardabweichung 6.56).

In der Population mit Screening-Koloskopie zeigten sich Entdeckungsraten bei Adenomen, die mit Entdeckungsraten in einer herkömmlichen Screeningpopulation von 55- bis 59jährigen vergleichbar sind (Konfidenzintervalle unserer Ergebnisse beinhalten die bekannten Entdeckungsraten). In den 1595 Koloskopien wurden bei 287 Teilnehmern Adenome entdeckt (17.9%; 95% KI [16.1, 19.9]) und bei 76 (4.8%; [3.8, 5.9]) fortgeschrittene Adenome. Untersuchungen in Subgruppen zeigten ebenfalls klare Detektionsraten. Diese sind in den Abbildungen 17, 19 und 20 zu finden.

Nach Angaben der Studienteilnehmer erfolgte die Rekrutierung zu 91% (n= 23531) ausschließlich über die Ansprache durch den Arzt. Neben den Ärzten wurde als zweiter Rekrutierungspfad in die Studie die Ansprache von Familienmitgliedern über Indexpatienten (Personen mit einem kürzlich diagnostizierten Karzinom) geplant, die gezielt von den Krankenkassen angeschrieben werden sollten. Die Ansprache durch Indexpatienten wurde in mehreren Studien als eine effektive Strategie zur Verbesserung der Adenomdetektion beim KRK-Screening beschrieben. Es gaben allerdings nur 65 Studienteilnehmer (0.25%) an, durch den Indexpatienten zur Teilnahme motiviert worden zu sein.

Insgesamt ist der Anteil der Nutzung von Screeningmaßnahmen in unserer Screeningpopulation mit 0,99% der teilnahmeberechtigten Frauen und 0,41% der Männer etwas geringer als beim etablierten KRK-Screening (Mansmann et al., 2008).

Die Aussagekraft der im Rahmen des Projekts gewonnenen Daten ist in mehreren Punkten durch Mängel in der Dokumentation eingeschränkt. Der hohe Anteil an Personen mit familiärer Belastung, die insbesondere zu Anfang in das Projekt eingeschlossen wurden, lässt darauf schließen, dass eine Vorauswahl von Seiten der Ärzte stattgefunden hat. Demnach wurde nicht systematisch mit jedem teilnahmeberechtigten Patienten eine einfache Familienanamnese durchgeführt und dokumentiert, sondern nur mit Patienten, die Interesse an der Teilnahme an einem Screeningprojekt zu familiärem Darmkrebs zeigten. Dementsprechend wich die Rekrutierung weit von den Planungsdaten im Evaluationsbericht ab. Dort wurde mit etwa 90000 Studienteilnehmern aus dem Bereich der niedergelassenen Ärzte gerechnet und mit 3200 Personen, die über Indexpatienten in die Studie finden. Mit den 25848 Studienteilnehmern wurde nur ein Viertel der geplanten Studienpopulation erreicht. Da aber durch die informelle Auswahl, die höchstwahrscheinlich von Seiten der Ärzte stattgefunden hat, der Anteil an familiär belasteten Patienten sehr viel höher ist als erwartet, konnten trotz der geringeren Anzahl an insgesamt rekrutierten Studienteilnehmern Daten an insgesamt 5769 Screeningteilnehmern mit positiver einfacher Familienanamnese erhoben werden. Diese Zahl entspricht ziemlich genau der Anzahl an Patienten mit familiärer Belastung, die durch Arztkontakten rekrutiert werden sollten (im Evaluationsbericht wurde davon ausgegangen, dass 5760 Patienten mit familiärer Belastung über Arztkontakte in das Programm eingeschlossen würden). Dahingegen wurden nur 65 der ursprünglich 3200 geplanten Teilnehmer mit familiärer Belastung über Indexpatienten rekrutiert. Die Rekrutierung über Arztkontakte scheint damit ein weitaus effektiverer Rekrutierungsweg zu sein als die Rekrutierung über Indexpatienten.

Obwohl der durchlaufene Screeningalgorithmus zu einer Population führt, die Entdeckungsraten an kolorektalen Neoplasien zeigt, die mit einer herkömmlichen Screeningpopulation von

55-59-Jährigen vergleichbar ist, ist es auf Basis der hier gewonnenen Daten schwierig, Schlüsse darüber zu ziehen, welche Elemente für die erfolgreiche Identifikation dieser Population verantwortlich sind. Insbesondere die informelle Vorselektion an familiär belasteten Patienten, die offensichtlich von Seiten der Ärzte stattgefunden hat, erschwert die Beurteilung der einfachen Familienanamnese als Screeninginstrument. Darüber hinaus zeigt der Vergleich der Daten aus einfacher Familienanamnese und den im Rahmen der vertieften Familienanamnese erarbeiteten Familienstammbäumen, dass die einfache Familienanamnese nur eine unzureichende Übereinstimmung mit diesen Familienstammbäumen zeigt. Daher kann man sich die Frage stellen, ob die informelle Abfrage der Ärzte nach einem Interesse in Kombination mit einer Einladung zu einer vertieften Familienanamnese einen effektiveren und präziseren Screeningalgorithmus darstellen würde. Zudem stellt sich die Frage, ob es überhaupt möglich ist, präzise Informationen zu familiärer Darmkrebsbelastung zu einem einzigen Zeitpunkt zu erheben, da man argumentieren kann, dass die Zuverlässigkeit dieser Informationen stark durch einen Informationsmangel und das Erinnerungsvermögen des Patienten eingeschränkt sein könnte. Unter dieser Annahme könnte eine zuverlässigere Strategie sein den Patienten auf das Projekt anzusprechen und ihn dann zu einer vertieften Familienanamnese einige Wochen später einzuladen, um ihm damit Zeit zu lassen, sich genauer über diagnostizierte Darmkrebserkrankungen in der Familie zu informieren. Leider liegen uns im Rahmen des Projekts jedoch keine Daten vor, die diese Annahme stärken oder entkräften könnten. Zudem liegen keine Aussagen von Seiten der Ärzte darüber vor, wie viele Personen von ihnen auf das Projekt angesprochen wurden, wie viele die Erhebung der einfachen Familienanamnese ablehnten, und aus welchen Gründen dies geschah. Eine vertiefte Dokumentation dieser Sachverhalte fand nicht statt. Begründet wurde dies mit dem damit verbundenen Dokumentationsaufwand für Ärzte. Damit fehlen an diesem Punkt wichtige Informationen zur Optimierung des vorgelegten Programms.

Auch die Effektivität des iFOBTs als Screeninginstrument kann aufgrund der mangelnden Dokumentation von Abklärungskoloskopien nach positivem iFOBT innerhalb des Projekts nicht befriedigend bewertet werden. Insgesamt verzeichnet die FARKOR-Datenbank 81 positive iFOBT-Ergebnisse, aber nur elf Koloskopien bei Patienten nach iFOBT, wobei vier dieser Koloskopien bei Teilnehmern mit einem negativem iFOBT Ergebnis durchgeführt wurden. Dagegen hatten 64 der Teilnehmer mit positivem iFOBT explizit einer Koloskopie zur diagnostischen Klärung zugestimmt. Von 54 dieser Patienten konnten Informationen in den Krankenkassendaten identifiziert werden, davon 35 mit Koloskopie. Die lückenhafte und streckenweise inkonsistente Dokumentation der im Rahmen des Programms durchgeführten Screeningmaßnahmen kann hierbei teilweise dadurch erklärt werden, dass Screeningmaßnahmen und weitere Diagnostik durch Ärzte erfolgte, die nicht im Programm eingeschrieben waren und daher keine Möglichkeiten hatten, ihre Leistungen in der Projektdatenbank zu dokumentieren. Nachdem die Entdeckungsraten an kolorektalen Neoplasien nach iFOBT damit im Programm nicht untersucht werden kann, kann auch insgesamt die Eignung des iFOBTs in dieser jungen Population nicht bewertet werden.

Auch bei Teilnehmern, die sich für eine Koloskopie als primäre Screeningmaßnahme entschieden hatten, zeigt sich ein ähnliches Bild: 1789 zustimmende Entscheidungen, aber 518 fehlende Records zu Koloskopien in der Datenbank; 507 von den 518 Betroffenen identifizierbar in den Krankenkassendaten, 174 davon mit Koloskopie.

Damit wird das Auftreten von Karzinomen innerhalb des Programms (es liegen vier dokumentierte Karzinome vor) unterschätzt. Im Rahmen des Abgleichs mit den Kassendaten konnten mindestens vier weitere Karzinompatienten identifiziert werden, deren Erkrankung mutmaßlich im Rahmen der Abklärungsdiagnostik durch Ärzte außerhalb des Programms erkannt worden war.

Problematisch erscheinen weitere acht Karzinomdiagnosen außerhalb des Programms bei Teilnehmern, die an einem frühen Zeitpunkt im FARKOR-Prozess protokollgemäß aus dem

Programm ausgeschieden sind (falsch negative Screening-Ergebnisse: sechs Fälle mit einfachen Familienanamnesen ohne Hinweis auf eine familiäre Belastung; ein negativer iFOBT bei einer Person mit familiärer Belastung; ein Patient mit Familienanamnese eines Lynch-Syndroms, bei dem fünf Quartale nach der Teilnahme ein KRK diagnostiziert wurde).

Allgemeiner wurde der geplante Algorithmus von den Studienärzten nicht immer eingehalten. Bei 628 Fällen kam es zu Abweichungen (2.43% der Studienpopulation, 10.89% der Personen mit pEFA). Es gibt Personen, die ohne dokumentierte VFA und SDM direkt einem Screening-Verfahren zugeführt wurden. Weiterhin verfügten nicht alle Studienteilnehmer mit pEFA über eine dokumentierte VFA. Nur 3232 von 5769 Teilnehmern mit pEFA (56.02%) erhielten eine VFA. Die Nutzung von Screeningmaßnahmen wurde teilweise ohne Angaben zum vorausgegangen SDM dokumentiert. Gründe, warum es zu Abweichungen im geplanten Algorithmus gab, und warum Studienteilnehmer weitere Angebote nicht wahrnehmen wollten, liegen zur weiteren Analyse nicht vor. Somit können auch keine Empfehlungen zur Optimierung der einzelnen Programmschritte gegeben werden. Eine detaillierte Darstellung zum Work-Up der Studienteilnehmer liefert Abbildung 9.

Zuletzt war die Anzahl der Ärzte, die Teilnehmer in das Projekt einschlossen haben, mit 324 zu gering, um eine Teilnehmerzahl zu generieren, die sich deutlich auf die epidemiologische Situation in der bayerischen Bevölkerung auswirken hätte können. Dabei muss einschränkend gesagt werden, dass der Fokus des Programms stets auf dem Angebot an individuelle Risikopersonen lag, und nicht auf der wünschenswerten Beeinflussung der KRK-Inzidenz und -Mortalität in der Gesamtbevölkerung.

Zusammenfassend können die Evaluatoren die Ergebnisse kommentieren:

1. Die im Rahmen des Projektes gefundene Gruppe, die sich einer Koloskopie unterzogen hat, zeigt Entdeckungsraten von Adenomen und fortgeschrittenen Adenomen, die denen beim etablierten KRK-Screening entsprechen. Schwerwiegende Komplikationen durch die Koloskopie wurden nicht berichtet. Damit ist von einem günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Koloskopie in der betrachteten Gruppe auszugehen.
2. Der durchgeführte Selektionsmechanismus, der zur Nutzung der Screeningmaßnahmen führte, folgte in der Regel dem vorgegebenen FARKOR-Algorithmus. Warum es zu Abweichungen kam und warum Berechtigte nicht in die nächste Stufe des Algorithmus gelangten, wurde nicht dokumentiert. Deshalb fehlen Informationen, um den FARKOR-Algorithmus im Detail zu bewerten und zu optimieren.
3. Die Daten zu den dokumentierten Familienstammbäumen zeigen eine fehlende Konsistenz mit den von den Ärzten während der VFA abgeleiteten Erfüllung relevanter Kriterien (Konsistenzwerte zwischen Stammbaum und einzelnen Kriterien liegen zwischen 60% und 90%). Leider liegen den Evaluatoren keine Informationen über die Effekte des mit dem Programm verbundenen Schulungsprogrammes vor. Damit bleibt offen, ob über eine Modifikation des Schulungsprogrammes der Prozess des FARKOR-Algorithmus verbessert werden könnte.
4. Die informationstechnologische Infrastruktur zur Evaluation des Programms, deren Ausgestaltung nicht zuletzt den Anforderungen des Datenschutzes geschuldet war, hat sich als problematisch erwiesen: zu komplex, zu personalintensiv, zu fehleranfällig und nicht bayernweit flächendeckend, da auf eingeschriebene FARKOR-Ärzte beschränkt, mit der Folge der oben diskutierten Lücken und Inkonsistenzen im Datenmaterial. Datenschutzgerechte Abhilfe könnte ein Koloskopieregister für alle im niedergelassenen Sektor erbrachten Leistungen schaffen, wie es bereits in den Nullerjahren in Bayern existierte (Mansmann et al., 2008).
5. Ein besonderes Problem bereiten die falsch-negativen KRK-Patienten, die aufgrund einer unauffälligen einfachen Familienanamnese protokollgemäß aus dem FARKOR-Prozess ausgeschieden. Mehrheitlich handelte es sich hier um Patienten über 40 Jahre, die also an der Schwelle zu einem Alter standen, in dem unabhängig von etwaigen individuellen Risikofakto-

ren KRK-Früherkennungsmaßnahmen angeboten werden. Hier zeichnet sich ein gewisses Dilemma ab: Ausgerechnet in einer Altersgruppe, in der familiär vorbelastete Personen am stärksten vom Früherkennungsangebot profitieren, steigt die Wahrscheinlichkeit, Erkrankungen von familiär nicht vorbelasteten Personen zu übersehen. Um ältere Teilnehmer mit unauffälliger Familienanamnese nicht in falscher Sicherheit zu wiegen, sollten diese unbedingt auf die Notwendigkeit einer Teilnahme an der herkömmlichen Krebsfrüherkennung ab 50 hingewiesen werden.

7. Literaturverzeichnis

Atkin, W. S., Edwards, R., Kralj-Hans, I., Wooldrage, K., Hart, A. R., Northover, J. M., Parkin, D. M., Wardle, J., Duffy, S. W., Cuzick, J., et al. (2010). Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*, 375(9726):1624–1633.

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., and Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6):394–424.

Brenner, H., Hoffmeister, M., and Haug, U. (2008). Family history and age at initiation of colo-rectal cancer screening. *The American journal of gastroenterology*, 103(9):2326.

Brenner, H., Schrotz-King, P., Holleczeck, B., Katalinic, A., and Hoffmeister, M. (2016). Declining bowel cancer incidence and mortality in germany: An analysis of time trends in the first ten years after the introduction of screening colonoscopy. *Deutsches Ärzteblatt International*, 113(7):101.

Brenner, H., Stock, C., and Hoffmeister, M. (2014). Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Bmj*, 348:g2467.

Dahl, D. B., Scott, D., Roosen, C., Magnusson, A., and Swinton, J. (2019). xtable: Export Tables to LaTeX or HTML. R package version 1.8-4.

Dowle, M. and Srinivasan, A. (2020). data.table: Extension of 'data.frame'. R package version 1.13.6.

Hemminki, K. and Czene, K. (2002). Attributable risks of familial cancer from the family-cancer database. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 11(12):1638–1644.

Kretschmann, J., El Mahi, C., Lichtner, F., and Hagen, B. (2018). Früherkennungskoloskopie, Jahresbericht 2018. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland.

Mansmann, U., Crispin, A., Henschel, V., Adrion, C., Augustin, V., Birkner, B., and Munte, A. (2008). Epidemiology and quality control of 245 000 outpatient colonoscopies. *Deutsches Ärzteblatt International*, 105(24):434.

Pebesma, E. (2018). Simple Features for R: Standardized Support for Spatial Vector Data. *The R Journal*, 10(1):439–446.

R Core Team (2021). R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.

Shaukat, A., Mongin, S. J., Geisser, M. S., Lederle, F. A., Bond, J. H., Mandel, J. S., and Church, T. R. (2013). Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 369(12):1106–1114.

Tennekes, M. (2018). tmap: Thematic maps in R. *Journal of Statistical Software*, 84(6):1–39.
Tumorregister (2021). Inzidenztabelle mit dco.

Akronym: FARKOR

Förderkennzeichen: 01NVF17026

Waldmann, A., Raspe, H., and Katalinic, A. (2009). Darmkrebsrisiko bei familiären und hereditären risikopersonen unter 55 jahren. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 47(10):1052–1058.

Wickham, H. (2016). *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*. Springer-Verlag New York.

Wickham, H., François, R., Henry, L., and Müller, K. (2021). *dplyr: A Grammar of Data Manipulation*. R package version 1.0.4.

Wood, S. N. (2011). Fast stable restricted maximum likelihood and marginal likelihood estimation of semiparametric generalized linear models. *Journal of the Royal Statistical Society (B)*, 73(1):3–36.

Wood, S. N. (2017). *Generalized additive models: an introduction with R*. CRC press.

8. Anhang

Anhang 1: Doku Preprocessing

Anhang 2: Dokumentation der Zielvariablen und der Abweichungen vom Studienplan

9. Anlagen

Nicht zutreffend.

Anhang 1: Doku Preprocessing

Nachfolgend ist die Liste aller resultierenden Variablen nach dem Data-Preprocessing in SAS gegeben. Alle statistischen Analysen basieren auf diesen.

The CONTENTS Procedure

Variables in Creation Order						
#	Variable	Type	Len	Format	Informat	Label
1	patid	Char	65			
2	ef_DURCHGEFUEHRT_IN_BSNR	Char	32	\$32.	\$32.	
3	ef_LANR	Char	32	\$32.	\$32.	
4	VERSICHERTEN_NR	Char	32	\$32.	\$32.	
5	FARKOR_ID	Char	32	\$32.	\$32.	
6	ef_PLZ_KURZ	Char	2	\$2.	\$2.	
7	ef_LAND	Char	2	\$2.	\$2.	
8	ef_GESCHLECHT	Char	2	\$2.	\$2.	
9	ef_GEBURTSMONAT	Num	8	BEST6.	BEST6.	
10	ef_GEBURTSJAHR	Num	8	BEST6.	BEST6.	
11	ef_VISITEDATUM	Num	8	YYMMDD10.	YYMMDD10.	
12	ef_AUFMERKSAM_DURCH	Char	138	\$138.	\$138.	
13	ef_KOLOSKOPIE_IN_5_JAHREN	Char	50	\$50.	\$50.	
14	ef_KOLOSKOPIE_UEBER_5_JAHRE	Char	50	\$50.	\$50.	
15	ef_UNTERSUCHUNG_STUHL_12_MONATE	Char	50	\$50.	\$50.	
16	ef_BLUT_IM_STUHL_6_MONATE	Char	50	\$50.	\$50.	
17	ef_DARMKREBS_VERWANDTER_GRAD_1	Char	50	\$50.	\$50.	
18	ef_DARMKREBS_VERWANDTER_GRAD_2	Char	50	\$50.	\$50.	
19	ef_EIN_VERWANDTER_DARMKREBS	Char	50	\$50.	\$50.	
20	ef_2_VERWANDTE_DARMKREBS	Char	50	\$50.	\$50.	
21	ef_2_VERWANDTE_2MAL_DARMKREBS	Char	50	\$50.	\$50.	
22	ef_ERHOEHTES_RISIKO	Char	50	\$50.	\$50.	
23	ef_GROESSE	Num	8	BEST6.	BEST6.	
24	ef_GEWICHT	Num	8	BEST6.	BEST6.	
25	ef_SCHULABSCHLUSS	Char	90	\$90.	\$90.	
26	ef_ANDERER_SCHULABSCHLUSS	Char	90	\$90.	\$90.	
27	ef_RISIKOPERSON	Char	10	\$10.	\$10.	
28	uppercasePS	Char	32	\$32.	\$32.	
29	n_eee	Num	8			
30	ef_aufm_flyer	Num	8			
31	ef_aufm_arzt	Num	8			
32	ef_aufm_sonst	Num	8			
33	ef_aufm_werbung	Num	8			
34	ef_aufm_ip	Num	8			
35	ef_aufm_presse	Num	8			
36	ef_aufm_burda	Num	8			

Variables in Creation Order						
#	Variable	Type	Len	Format	Informat	Label
37	ef_done	Num	8			
38	vf_DURCHGEFUEHRT_IN_BSNR	Char	32	\$32.	\$32.	
39	vf_LANR	Char	32	\$32.	\$32.	
40	vf_PLZ_KURZ	Char	2	\$2.	\$2.	
41	vf_LAND	Char	2	\$2.	\$2.	
42	vf_GESCHLECHT	Char	2	\$2.	\$2.	
43	vf_GEBURTSMONAT	Num	8	BEST6.	BEST6.	
44	vf_GEBURTSJAHR	Num	8	BEST6.	BEST6.	
45	vf_GESPRAECHSDATUM	Num	8	YYMMDD10.	YYMMDD10.	
46	vf_FAP	Char	20	\$20.	\$20.	
47	vf_LYNCHSYNDROM	Char	20	\$20.	\$20.	
48	vf_ANDERER_DARMKREBS	Char	20	\$20.	\$20.	
49	vf_AUSWERTUNG	Char	20	\$20.	\$20.	
50	vf_IFOBTODERKOLOSKOPIE	Char	20	\$20.	\$20.	
51	vf_HUMANABKLAERUNG	Char	138	\$138.	\$138.	
52	vf_done	Num	8			
53	br_DURCHGEFUEHRT_IN_BSNR	Char	32	\$32.	\$32.	
54	br_LANR	Char	32	\$32.	\$32.	
55	br_PLZ_KURZ	Char	2	\$2.	\$2.	
56	br_LAND	Char	2	\$2.	\$2.	
57	br_GESCHLECHT	Char	2	\$2.	\$2.	
58	br_GEBURTSMONAT	Num	8	BEST6.	BEST6.	
59	br_GEBURTSJAHR	Num	8	BEST6.	BEST6.	
60	br_SHARED_DECISION_MAKING	Char	5	\$5.	\$5.	
61	br_GESPRAECHSDATUM	Num	8	YYMMDD10.	YYMMDD10.	
62	br_SPORTLICHE_AKTIVITAETEN	Char	20	\$20.	\$20.	
63	br_RAUCHER	Char	20	\$20.	\$20.	
64	br_REGELMAESSIG_ALKOHOL	Char	20	\$20.	\$20.	
65	br_VERTIEFTE_FAM_ANAMNESE_DURCHF	Char	20	\$20.	\$20.	
66	br_ENTSCHEIDUNG_PATIENT	Char	20	\$20.	\$20.	
67	br_ABWARTEN_GRUND	Char	138	\$138.	\$138.	
68	br_ABLEHNUNG_GRUND	Char	138	\$138.	\$138.	
69	br_Entsch_iFOBT	Num	8			
70	br_Entsch_koloskopie	Num	8			
71	br_Entsch_vertiefte_Famanamnese	Num	8			
72	br_Entsch_Abwarten	Num	8			
73	br_ABWART_GRUND_Sorge_Diagnose	Num	8			
74	br_ABWART_GRUND_Bedenkzeit	Num	8			
75	br_ABWART_GRUND_weitere_Info	Num	8			
76	br_ABWART_GRUND_Keine_zeit	Num	8			
77	br_ABWART_GRUND_Sonstiges	Num	8			
78	br_ABLEH_GRUND_sor_diagno	Num	8			
79	br_ABLEH_GRUND_sorge_kompl	Num	8			

Variables in Creation Order						
#	Variable	Type	Len	Format	Informat	Label
80	br_ABLEH_GRUND_unangen_vorber	Num	8			
81	br_ABLEH_GRUND_keine_zeit	Num	8			
82	br_ABLEH_GRUND_Sonstiges	Num	8			
83	br_done	Num	8			
84	if_DURCHGEFUEHRT_IN_BSNR	Char	32	\$32.	\$32.	
85	if_LANR	Char	32	\$32.	\$32.	
86	if_PLZ_KURZ	Char	2	\$2.	\$2.	
87	if_LAND	Char	2	\$2.	\$2.	
88	if_GESCHLECHT	Char	2	\$2.	\$2.	
89	if_GEBURTSMONAT	Num	8	BEST6.	BEST6.	
90	if_GEBURTSJAHR	Num	8	BEST6.	BEST6.	
91	if_TEST	Char	21	\$21.	\$21.	
92	if_AUSGABE_AM	Num	8	YYMMDD10.	YYMMDD10.	
93	if_ZURUECKERHALTEN_AM	Num	8	YYMMDD10.	YYMMDD10.	
94	if_ERGEBNIS	Char	138	\$138.	\$138.	
95	if_WERT_HAEMOGLOBIN	Char	138	\$138.	\$138.	
96	if_ZWEITER_IFOBT	Char	138	\$138.	\$138.	
97	if_VERTIEFTE_FAM_ANAMNESE_DURCHF	Char	138	\$138.	\$138.	
98	if_ENTSCHEIDUNG_PATIENT	Char	138	\$138.	\$138.	
99	if_ABWARTEN_GRUND	Char	138	\$138.	\$138.	
100	if_ABLEHNUNG_GRUND	Char	138	\$138.	\$138.	
101	if_done	Num	8			
102	ip_DURCHGEFUEHRT_IN_BSNR	Char	32	\$32.	\$32.	
103	ip_LANR	Char	32	\$32.	\$32.	
104	ip_PLZ_KURZ	Char	2	\$2.	\$2.	
105	ip_LAND	Char	2	\$2.	\$2.	
106	ip_GESCHLECHT	Char	2	\$2.	\$2.	
107	ip_GEBURTSMONAT	Num	8	BEST6.	BEST6.	
108	ip_GEBURTSJAHR	Num	8	BEST6.	BEST6.	
109	ip_GESPRAECHSDATUM	Num	8	YYMMDD10.	YYMMDD10.	
110	ip_DIAGNOSE	Char	100	\$100.	\$100.	
111	ip_ANZAHL_VERWANDTE	Char	20	\$20.	\$20.	
112	ip_WEITERE_FAELLE_BEKANNT	Char	20	\$20.	\$20.	
113	ip_GESPRAECH_VOLLSTAENDIG	Char	20	\$20.	\$20.	
114	ip_Diagnose_C2	Num	8			
115	ip_Diagnose_C19	Num	8			
116	ip_Diagnose_C18	Num	8			
117	ip_Diagnose_C18_C20	Num	8			
118	ip_Diagnose_C19_C28	Num	8			
119	ip_done	Num	8			
120	ko_DURCHGEFUEHRT_IN_BSNR	Char	32	\$32.	\$32.	
121	ko_LANR	Char	32	\$32.	\$32.	
122	ko_PLZ_KURZ	Char	2	\$2.	\$2.	

Variables in Creation Order						
#	Variable	Type	Len	Format	Informat	Label
123	ko_LAND	Char	2	\$2.	\$2.	
124	ko_GESCHLECHT	Char	2	\$2.	\$2.	
125	ko_GEBURTSMONAT	Num	8	BEST6.	BEST6.	
126	ko_GEBURTSJAHR	Num	8	BEST6.	BEST6.	
127	ko_DATUM	Num	8	YYMMDD10.	YYMMDD10.	
128	ko_VOLLSTAENDIG	Char	20	\$90.	\$20.	
129	ko_GRUND	Char	90	\$90.	\$90.	
130	ko_SEDIERUNG_ANALGESIE	Char	20	\$20.	\$20.	
131	ko_ASA_KLASSIFIKATION	Char	20	\$20.	\$20.	
132	ko_BILDDOKUMENTATION	Char	20	\$20.	\$20.	
133	ko_POLYPEN_VORHANDEN	Char	20	\$20.	\$20.	
134	ko_POLYPEN_ANZAHL	Char	20	\$20.	\$20.	
135	ko_FORM_GROESSTER_POLYP	Char	20	\$20.	\$20.	
136	ko_GROESSE_GROESSTER_POLYP	Char	20	\$20.	\$20.	
137	ko_INTERVENTIONSPFL_KOMPL	Char	20	\$20.	\$20.	
138	ko_BEHANDLUNG_KOMPL	Char	20	\$20.	\$20.	
139	ko_BEHANDLUNG_KOMPL_OPERATIV	Char	20	\$20.	\$20.	
140	ko_AUSGANG_KOMPLIKATION	Char	20	\$20.	\$20.	
141	ko_UNVOLLSTAENDIG_GRUND	Char	90	\$90.	\$90.	
142	ko_LOKALISATION	Char	20	\$20.	\$20.	
143	ko_BEFUND	Char	20	\$20.	\$20.	
144	ko_KOMPLIKATION	Char	20	\$20.	\$20.	
145	ko_OBJEKT_ERKENNBAR	Char	138	\$138.	\$138.	
146	ko_LOKALISATION_prox_des_Sigma	Num	8			
147	ko_LOKALISATION_Sigma_rektum	Num	8			
148	ko_LOKALISATION_dist_prox	Num	8			
149	ko_Befund_Rektum_ca	Num	8			
150	ko_Befund_Polyp	Num	8			
151	ko_Befund_Kolon_Ca	Num	8			
152	ko_Befund_sonstiges	Num	8			
153	ko_Befund_Polyp_Kolon_Ca	Num	8			
154	ko_Befund_Polyp_Sonstiges	Num	8			
155	ko_Befund_Sonstiges_Polyp	Num	8			
156	ko_done	Num	8			
157	op_DURCHGEFUEHRT_IN_BSNR	Char	32	\$32.	\$32.	
158	op_LANR	Char	32	\$32.	\$32.	
159	op_PLZ_KURZ	Char	2	\$2.	\$2.	
160	op_LAND	Char	2	\$2.	\$2.	
161	op_GESCHLECHT	Char	2	\$2.	\$2.	
162	op_GEBURTSMONAT	Num	8	BEST6.	BEST6.	
163	op_GEBURTSJAHR	Num	8	BEST6.	BEST6.	
164	op_OPERATIONSdatum	Num	8	YYMMDD10.	YYMMDD10.	
165	op_VPOSTOPERATIVE_DIAGNOSE	Char	30	\$50.	\$30.	

Variables in Creation Order						
#	Variable	Type	Len	Format	Informat	Label
166	op_TUMORSTADIUM	Char	30	\$50.	\$30.	
167	op_NODUSSTADIUM	Char	30	\$50.	\$30.	
168	op_METASTASENSTADIUM	Char	30	\$50.	\$30.	
169	op_RKLASSIFIKATION	Char	30	\$50.	\$30.	
170	op_MIKROSATELLITEN	Char	30	\$50.	\$30.	
171	op_SMSTADIUM	Char	30	\$50.	\$30.	
172	op_VSTADIUM	Char	30	\$50.	\$30.	
173	op_LSTADIUM	Char	30	\$50.	\$30.	
174	op_VPOSTOP_DIAG_kolon	Num	8			
175	op_VPOSTOP_DIAG_rekrum	Num	8			
176	op_VPOSTOP_DIAG_sonst	Num	8			
177	op_VPOSTOP_DIAG_adenom	Num	8			
178	op_VPOSTOP_DIAG_darm	Num	8			
179	op_done	Num	8			
180	pa_DURCHGEFUEHRT_IN_BSNR	Char	32	\$32.	\$32.	
181	pa_LANR	Char	32	\$32.	\$32.	
182	pa_PLZ_KURZ	Char	2	\$2.	\$2.	
183	pa_LAND	Char	2	\$2.	\$2.	
184	pa_GESCHLECHT	Char	2	\$2.	\$2.	
185	pa_GEBURTSMONAT	Num	8	BEST6.	BEST6.	
186	pa_GEBURTSJAHR	Num	8	BEST6.	BEST6.	
187	pa_DATUM_ABTRAGUNG	Num	8	YYMMDD10.	YYMMDD10.	
188	pa_POLYPEN_ENTFERNT	Char	90	\$90.	\$90.	
189	pa_POLYPEN_GEBORGEN	Char	90	\$90.	\$90.	
190	pa_BIOPSIE_ENTNOMMEN	Char	90	\$90.	\$90.	
191	pa_INTERVENTIONSPFL_KOMPL	Char	90	\$90.	\$90.	
192	pa_BEHANDLUNG_KOMPL	Char	90	\$90.	\$90.	
193	pa_BEHANDLUNG_KOMPL_OPERATIV	Char	90	\$90.	\$90.	
194	pa_AUSGANG_KOMPLIKATION	Char	90	\$90.	\$90.	
195	pa_BIOPSIE	Char	90	\$90.	\$90.	
196	pa_KOMPLIKATION	Char	90	\$90.	\$90.	
197	pa_biopsie_kalte_schl	Num	8			
198	pa_biopsie_schl_mittel	Num	8			
199	pa_biopsie_zangenabtragung	Num	8			
200	pa_biopsie_schl_mittel_zangen	Num	8			
201	pa_biopsie_kalte_schl_schl_mit	Num	8			
202	pa_biopsie_kalte_schl_zangen	Num	8			
203	pa_biopsie_zang_schl_mit_zang	Num	8			
204	pa_biopsie_zangen_kalte_schl	Num	8			
205	pa_done	Num	8			
206	hb_DURCHGEFUEHRT_IN_BSNR	Char	32	\$32.	\$32.	
207	hb_LANR	Char	32	\$32.	\$32.	
208	hb_PLZ_KURZ	Char	2	\$2.	\$2.	

Variables in Creation Order						
#	Variable	Type	Len	Format	Informat	Label
209	hb_LAND	Char	2	\$2.	\$2.	
210	hb_GESCHLECHT	Char	2	\$2.	\$2.	
211	hb_GEBURTSMONAT	Num	8	BEST6.	BEST6.	
212	hb_GEBURTSJAHR	Num	8	BEST6.	BEST6.	
213	hb_DATUM	Num	8	YYMMDD10.	YYMMDD10.	
214	hb_BESCHREIBUNG_POLYP_FORTGESCHR	Char	50	\$50.	\$50.	
215	hb_POLYP	Char	50	\$50.	\$50.	
216	hb_ADENOM	Char	50	\$50.	\$50.	
217	hb_INTOTO_ENTFERNT	Char	50	\$50.	\$50.	
218	hb_INTOTO_ENTFERNT_KARZINOM	Char	50	\$50.	\$50.	
219	hb_ANGERAT_WEITERE_MASSNAHMEN	Char	50	\$50.	\$50.	
220	hb_ENDOSKOP_POLYPEN_ABTRAGUNG	Char	50	\$50.	\$50.	
221	hb_DIAGNOSE_PATHOL_BEFUND	Char	50	\$50.	\$50.	
222	hb_KONTR_KOLOSK_IN_MONATEN	Num	8	BEST6.	BEST6.	
223	hb_diapath_befund_darmpolyp	Num	8			
224	hb_diapath_befund_adenom	Num	8			
225	hb_diapath_befund_rekt_karzinom	Num	8			
226	hb_diapath_befund_kolon_karzinom	Num	8			
227	hb_diapath_befund_sonstiges	Num	8			
228	hb_done	Num	8			
229	minjahr	Num	8			
230	minmonat	Num	8			
231	alter	Num	8			
232	alter_na	Num	8			
233	groesse_na	Num	8			
234	gewicht_na	Num	8			

Anhang 2: Dokumentation der Zielvariablen und der Abweichungen vom Studienplan

Parameter	Datenquelle / Berechnung
Parameter der Prozessqualität	
Teilnahmequote	Aggregation aller FARKOR-Dokumentationsbögen
Anteil der Teilnehmer mit positiver und negativer EFA	Aggregation von FARKOR-Dokumentationsbögen zur EFA
Anteil mit VFA	Aggregation von FARKOR-Dokumentationsbögen zur EFA und VFA
Anteil der Teilnehmer, die das Angebot vorgezogener Früherkennungsmaßnahmen nutzen	Aggregation von FARKOR-Dokumentationsbögen zum Beratungsgespräch, iFOBT und Koloskopie
Anteil der Teilnehmer, die einen immunologischen Stuhltest auf okkultes Blut (iFOBT) nutzen	Aggregation von FARKOR-Dokumentationsbögen zum Beratungsgespräch und iFOBT
Anteil der Teilnehmer, die eine Früherkennungskoloskopie nutzen	Aggregation von FARKOR-Dokumentationsbögen zum Beratungsgespräch und Koloskopie
Ermittlung zusätzlichen Schulungsbedarfs der teilnehmenden Ergebnisse	Analyse erübrigte sich aufgrund der limitierten Zahl der teilnehmenden Ärzte
Epidemiologische Zielparameter	
Entwicklung der in der FARKOR-Dokumentation erfassten Koloskopie-Zahlen bei Teilnehmern in der Altersgruppe 25 bis unter 50 Jahren im niedergelassenen Bereich	Aggregation von FARKOR-Dokumentationsbögen zur Koloskopie über die Zeit
Monitoring der Koloskopie-Zahlen im klinischen Sektor in der Zielgruppe anhand der Abrechnungsdaten der Krankenkassen gemäß §301 SGB V (OPS-Codes 1-650, 1-44)	Record Linkage mit Abrechnungsdaten der GKV
Monitoring der Koloskopie-Zahlen im klinischen Sektor in der Zielgruppe anhand der Abrechnungsdaten der Krankenkassen gemäß §301 SGB V (OPS-Codes 1-650, 1-44)	Record Linkage mit Abrechnungsdaten der GKV
Testgüte der iFOBTs: Häufigkeit richtig- und falsch-positiver iFOBT-Ergebnisse	Kombination aus aggregierten FARKOR-Dokumentationsbögen zum iFOBT und Krankenkassendaten
Entdeckungsraten von kolorektalen Karzinomen und Adenomen (auf der Basis der FARKOR-Dokumentation bzw. der Krankenhausabrechnungsdaten der Krankenkassen gemäß §301 SGB V	Kombination aus aggregierten FARKOR-Dokumentationsbögen zur Koloskopie und deren Befund und Krankenkassendaten

sowie der Abrechnungsdaten aus dem ambulanten Sektor)	
In der FARKOR-Dokumentation dokumentierte Koloskopie-Komplikationen	Aggregation von FARKOR-Dokumentationsbögen zur Koloskopie
In der FARKOR-Dokumentation dokumentierte Koloskopie-Ergebnisse von Programmteilnehmern und Nicht-Teilnehmern: Verteilungen von unauffälligen Befunden, Adenomen, fortgeschrittenen Adenomen, fortgeschrittenen Neoplasien und KRK	Kombination aus aggregierten FARKOR-Dokumentationsbögen zum iFOBT und Krankenkassendaten
In der FARKOR-Dokumentation dokumentierte Stadienverteilungen der entdeckten Karzinome	Analyse erübrigte sich aufgrund der geringen Zahl der detektierten Karzinome
Monitoring der im klinischen Sektor in der Zielgruppe diagnostizierten KRK bzw. KRK-Vorstufen anhand von Routinedaten der Krankenkassen gemäß §301 SGB V (ICD-Codes C18, C19, C20, D12)	Record Linkage mit Abrechnungsdaten der GKV
Monitoring der außerhalb des Programms im ambulanten Sektor entdeckten KRK bzw. KRK-Vorstufen anhand der Abrechnungsdaten der Krankenkassen	Record Linkage mit Abrechnungsdaten der GKV
Rückschluss auf die Stadienverteilung der KRK anhand von dokumentierten Begleittherapien wie Chemotherapie, Strahlentherapie, Radiochemotherapie sowie Teilresektionen von Leber und Lunge	Analyse erübrigte sich aufgrund der geringen Zahl der detektierten Karzinome

Evaluationsbericht – Teil 2

(gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)

Konsortialführung:	Kassenärztliche Vereinigung Bayerns (KVB)
Förderkennzeichen:	01NVF17026
Akronym:	FARKOR
Projekttitel:	Vorsorge bei familiärem Risiko für das kolorektale Karzinom (KRK)
Autoren:	Gaby Sroczynski, Lára R. Hallsson, Nikolai Mühlberger, Beate Jahn, Uwe Siebert. UMIT – Private Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik und Technologie, Department für Public Health, Versorgungsforschung und Health Technology Assessment, Institut für Public Health, Medical Decision Making und HTA.
Förderzeitraum:	1. Oktober 2017 – 30. September 2021

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis	3
II.	Abbildungsverzeichnis	4
III.	Tabellenverzeichnis	5
1.	Ziele der Evaluation	6
2.	Darstellung des gesundheitsökonomischen Evaluationsdesigns	6
2.1	Fragestellungen	6
2.2	Studiendesign	6
2.2.1	Zielpopulation	9
2.2.2	Evaluierte Früherkennungsstrategien und Abklärungsalgorithmen	10
2.2.3	Analytischer Zeithorizont und Zykluslänge	11
2.2.4	Perspektive und Teilnahme	11
2.2.5	Diskontierung	11
2.2.6	Zielparameter (Endpunkte)	11
2.3	Daten für die entscheidungsanalytische Modellierung	12
2.3.1	Datenerhebung	12
2.3.2	Krankheitsentwicklung	13
2.3.3	Klinische Daten	17
2.3.4	Ökonomische Daten	18
2.4	Gesundheitsökonomische Analysen	20

Akronym: FARKOR

Förderkennzeichen: 01NVF17026

2.5	Software	21
3.	Ergebnisse der Evaluation	21
3.1	Ergebnisse der Kalibrierung.....	21
3.2	Ergebnisse der Validierung.....	24
3.3	Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Evaluation	25
3.3.1	Basisfallanalysen.....	25
3.3.2	Sensitivitätsanalysen	47
4.	Diskussion der Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Evaluation.....	57
5.	Schlussfolgerungen und Empfehlungen des Evaluators (Gesundheitsökonomische Evaluation)	61
6.	Literaturverzeichnis.....	63
7.	Anhang.....	66
8.	Anlagen.....	67

Akronym: FARKOR

Förderkennzeichen: 01NVF17026

I. Abkürzungsverzeichnis

BIP	Bruttoinlandsprodukt
DRG	Diagnosis-Related-Groups
FARKOR	Vorsorge bei familiärem Risiko für das kolorektale Karzinom
GDP	Gross Domestic Product
GLJ	Gewonnene Lebensjahre
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
iFOBT	Immunologischer fäkaler Okkultbluttest
IKEV	Inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis
ISNV	Inkrementelles Schaden-Nutzen-Verhältnis
ISPOR	The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research
SMDM	Society for Medical Decision Making
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KRK	Kolorektalkarzinom
LJ	Lebensjahre
NNS	Number-Needed-To-Screen
UICC	Union for International Cancer Control Classification
UMIT	UMIT - Private Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik und Technik
WHO	World Health Organization
ZI	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Natürlicher Krankheitsverlauf des Kolorektalkarzinoms (KRK) im Zustands-Übergang-Kohorten-(Markov-) Simulationsmodell	9
Abbildung 2 Altersspezifische Prävalenz von Adenomen und fortgeschrittenen Adenomen	22
Abbildung 3 Altersspezifische Inzidenz des Kolorektalkarzinoms	23
Abbildung 4 Stadienverteilung der entdeckten Kolorektalkarzinome	24
Abbildung 5 Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze: gewonnene Lebensjahre pro 1.000 Personen im Vergleich zur Gesamtanzahl zusätzlicher schwerer Komplikationen pro 1.000 Personen für verschiedene iFOBT-Screeningstrategien.....	33
Abbildung 6 Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze: Gewonnene Lebensjahre pro 1.000 Personen im Vergleich zur Gesamtanzahl von Screeningtests pro 1.000 Personen für verschiedene iFOBT-Screeningstrategien	34
Abbildung 7 Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze: Gewonnene Lebensjahre pro 1.000 Personen im Vergleich zur Gesamtanzahl positiver Testbefunde pro 1.000 Personen verschiedener iFOBT-Screeningstrategien	35
Abbildung 8 Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze: Gewonnene Lebensjahre pro 1.000 Personen im Vergleich zur Anzahl zusätzlicher Koloskopien pro 1.000 Personen verschiedener iFOBT-Screeningstrategien	36
Abbildung 9 Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze: Gewonnene Lebensjahre pro 1.000 Personen im Vergleich zur Gesamtanzahl zusätzlicher schwerer Komplikationen pro 1.000 Personen verschiedener Koloskopie-Screeningstrategien.....	37
Abbildung 10 Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze: Gewonnene Lebensjahre pro 1.000 Personen im Vergleich zur Gesamtanzahl Screeningtests pro 1.000 Personen verschiedener Koloskopie-Screeningstrategien...	38
Abbildung 11 Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze: Gewonnene Lebensjahre pro 1.000 Personen im Vergleich zur Gesamtanzahl positiver Testbefunde pro 1.000 Personen verschiedener Koloskopie-Screeningstrategien.....	39
Abbildung 12 Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze: Lebenserwartung im Vergleich zur Gesamtanzahl zusätzlicher Koloskopien pro 1.000 Personen verschiedener Koloskopie-Screeningstrategien.....	40
Abbildung 13 Basisfallanalyse: Kosteneffektivitätsgrenze für iFOBT-Screening	44
Abbildung 14 Basisfallanalyse: Kosteneffektivitätsgrenze für Koloskopie-Screening.....	46
Abbildung 15 Tornadodiagramm iFOBT	47
Abbildung 16 Tornadodiagramm Koloskopie	48
Abbildung 17 Einweg-Sensitivitätsanalyse: Teilnehmerate am iFOBT-Screening	50
Abbildung 18 Einweg-Sensitivitätsanalyse: Teilnehmerate am Koloskopie-Screening.....	51
Abbildung 19 Mehrweg-Sensitivitätsanalyse: Einfluss reduzierter Sensitivität und erhöhter Spezifität auf die IKEVs der iFOBT-Screeningstrategien	53
Abbildung 20 Mehrweg-Sensitivitätsanalyse: Einfluss erhöhter Sensitivität und reduzierter Spezifität auf die IKEVs der iFOBT-Screeningstrategien	54
Abbildung 21 Mehrweg-Sensitivitätsanalyse: Einfluss reduzierter Sensitivität bei gleichbleibend hoher Spezifität auf die IKEVs der Koloskopie-Screeningstrategien.....	55
Abbildung 22 Mehrweg-Sensitivitätsanalyse: Einfluss erhöhter Sensitivität und reduzierte Spezifität auf die IKEVs der Koloskopie-Screeningstrategien.....	56

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Modellparameter des natürlichen Krankheitsverlaufs.....	15
Tabelle 2 Kalibrierung: Zielparameter.....	16
Tabelle 3 Relative Überlebenswahrscheinlichkeit für PatientInnen mit entdecktem Kolorektalkarzinom	17
Tabelle 4 Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität) von Koloskopie und iFOBT	18
Tabelle 5 Komplikationen durch eine Koloskopie und assoziierte Krankenhausaufenthalte	18
Tabelle 6 Direkte medizinische ambulante und stationäre Kosten	19
Tabelle 7 Ergebnisse der externen Validierung.....	25
Tabelle 8 Basisfallanalyse: Prädizierte Lebenszeitriskien für diagnostizierte fortgeschrittene Adenome, Kolorektalkarzinome und Todesfälle durch Kolorektalkarzinome	26
Tabelle 9 Basisfallanalyse: Absolute Restlebenserwartung in Lebensjahre (LJ) und gewonnene Lebensjahre (GLJ) im Vergleich zu keinem Screening (gerundet).....	27
Tabelle 10 Basisfallanalyse: Prädizierte Ereignishäufigkeiten für verschiedene Nutzen- und Schadensparameter pro 1.000 Personen für die evaluierten Screeningstrategien im Vergleich zu keinem Screening	29
Tabelle 11 Basisfallanalyse: Undiskontierte absolute und inkrementelle Gesamtnettokosten der untersuchten iFOBT-Screeningstrategien	41
Tabelle 12 Basisfallanalyse: Undiskontierte absolute und inkrementelle Gesamtnettokosten der untersuchten Koloskopie- Screeningstrategien	42
Tabelle 13 Basisfallanalyse: Diskontierte absolute und inkrementelle Kosten, Effekte und inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis verschiedener iFOBT-Screeningstrategien.....	43
Tabelle 14 Basisfallanalyse: Diskontierte absolute und inkrementelle Kosten, Effekte und inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis verschiedener Koloskopie-Screeningstrategien.....	45

1. Ziele der Evaluation

Das FARKOR Projekt umfasst unter anderem eine gesundheitsökonomische Evaluation mit einer entscheidungsanalytischen Modellierung. Hierzu wurde ein entscheidungsanalytisches Modell entwickelt, validiert und eingesetzt, um die Kosteneffektivität einer Früherkennung auf Kolorektalkarzinom (KRK) basierend auf einer Koloskopie oder einem immunologischen Stuhltest auf okkultes Blut (iFOBT) im Vergleich zu keiner Früherkennungsuntersuchung bei Männern und Frauen zwischen 25 und 50 Jahren mit familiärem KRK-Risiko im deutschen Gesundheitssystem zu untersuchen. Zusätzlich wurde mithilfe dieses entscheidungsanalytischen Modells untersucht, wie eine konkrete Ausgestaltung eines zukünftigen KRK-Früherkennungsprogramms im Rahmen der bundesweiten Regelversorgung unter Berücksichtigung und Abwägung von Nutzen, Risiken und Effizienz aussehen könnte bezüglich der Definition der Zielpopulation für eine Früherkennungsuntersuchung, im Hinblick auf das Startalter für die Früherkennungsuntersuchung sowie die Festlegung des Intervalls des Früherkennungsprogramms.

2. Darstellung des gesundheitsökonomischen Evaluationsdesigns

2.1. Fragestellungen

Ziel war die Entwicklung und der Einsatz eines entscheidungsanalytischen Modells zur gesundheitsökonomischen Evaluation der Langzeiteffektivität und Kosteneffektivität eines Programms zur Früherkennung auf KRK und seine Vorstufen bei Frauen und Männern im Alter von 25 bis unter 50 Jahren mit potenziellem familiärem Risiko für KRK in Deutschland.

Dabei sollten die folgenden Fragestellungen untersucht werden:

- Wie verhält sich die Kosteneffektivität von KRK-Früherkennungsstrategien basierend auf einer Koloskopie oder einem iFOBT im Vergleich zu keiner Früherkennungsuntersuchung bei Männern und Frauen zwischen 25 und 50 Jahren mit familiärem KRK-Risiko im deutschen Gesundheitssystem?
- Wie könnte eine konkrete Ausgestaltung eines zukünftigen KRK-Früherkennungsprogramms im Rahmen der bundesweiten Regelversorgung unter Berücksichtigung von Nutzen, Risiken und Effizienz aussehen?

2.2. Studiendesign

Für die Evaluation klinischer und gesundheitsökonomischer Langzeitkonsequenzen einer KRK-Früherkennungsuntersuchung für Frauen und Männer zwischen 25 und 50 Jahren mit familiärem KRK-Risiko wurde ein entscheidungsanalytisches Zustands-Übergangs-Modell (Markov-Modell) (1-6) entwickelt und für den deutschen klinischen, epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Kontext angepasst, kalibriert und validiert.

Ein entscheidungsanalytisches Modell dient der systematischen, expliziten und quantitativen Evaluation von möglichen Handlungsstrategien. Durch eine Synthese von Evidenz aus verschiedenen Quellen und eine Berücksichtigung multipler Zielparameter zu Schaden und Nutzen kann ein entscheidungsanalytisches Modell basierend auf der verfügbaren Evidenz die „optimale“ Handlungsstrategie aus einer bestimmten Perspektive (Individuum, Kostenträger, Gesellschaft, etc.) für einen vorgegebenen Zeithorizont identifizieren (6, 7).

Das im Rahmen dieser Studie entwickelte entscheidungsanalytische Modell stellt die natürliche Entwicklung und Progression des Kolorektalkarzinoms sowie die Auswirkungen der

Früherkennungsuntersuchungen (Screening), Abklärungsalgorithmen und Therapie auf verschiedene gesundheitliche und gesundheitsökonomische Endpunkte dar. Im Modell durchläuft eine hypothetische Kohorte von Frauen und Männer mit familiärem KRK-Risiko in Deutschland im Laufe ihres Lebens unterschiedliche Gesundheitszustände (Markov-Zustände), wie beispielsweise einen krebsfreien Zustand und verschiedene Stadien der Krebsentwicklung sowie Tod aufgrund von Darmkrebs oder aus anderer Ursache. Der natürliche Verlauf der KRK-Entwicklung wird im Modell durch Wahrscheinlichkeiten für den Übergang von einem Gesundheitszustand zu einem anderen Gesundheitszustand abgebildet. Neben der tumorbedingten, stadienspezifischen Mortalitätsrate wird im Modell auch das Versterben aus anderen Gründen auf der Basis alters- und geschlechtsspezifischer Mortalitätsraten für Frauen und Männer in Deutschland berücksichtigt.

Das Markov-Zustands-Übergangs-Modell kann den Krankheitsverlauf des Kolorektalkarzinoms widerspiegeln, da die Krankheit verschiedenen wohldefinierten, histologischen und klinischen Zuständen mit spezifischen Übergangs- und Ereigniswahrscheinlichkeiten folgt (3, 4, 7, 8). Außerdem kann ein Markov-Modell die wiederkehrenden Ereignisse des Screenings bis zum Zielendpunkt abbilden, welches für die Evaluation von Screening-Programmen erforderlich ist. Dieser Modelltyp wurde daher für die hier beschriebene Analyse gewählt. Da die Anzahl der Gesundheitszustände überschaubar ist, wurde für die Analyse des Modells das Verfahren der Kohortensimulation gewählt (3, 4, 7, 8).

Die Modellstruktur einschließlich des Krankheitsverlaufs, der Auswirkung von Screening und Überwachung ist in Abbildung 1 dargestellt. Der Krankheitsverlauf, d. h. Auftreten und Wachstum von Adenomen und Progression zu Krebs, wird modelliert, beginnend mit gesunden Individuen mit familiärem Risiko für KRK, die Adenome entwickeln können. Adenome können sich zu fortgeschrittenen Adenomen entwickeln. Fortgeschrittene Adenome sind definiert als "Adenome mit einer Größe von ≥ 10 mm oder tubulovillöse Adenome bzw. Adenome mit hochgradiger Dysplasie" (9). Fortgeschrittene Adenome können weiter progredieren und zu invasiven Karzinomen werden. Präklinische (d. h. nicht diagnostizierte) Karzinome können von Stadium I bis Stadium IV progredieren. Die modellierten Stadien basieren auf der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC).

Da Polypen oder Adenome des Darms gewöhnlich keine Beschwerden verursachen, wird im Modell angenommen, dass diese vorwiegend durch eine Früherkennungsuntersuchung entdeckt werden können, wohingegen invasive Karzinome sowohl durch eine Früherkennungsuntersuchung als auch durch das Auftreten von Symptomen entdeckt werden können. Im Falle entdeckter Vorstufen und invasiver Karzinome wird im Modell die Durchführung einer den deutschen Leitlinien (10) getreuen Abklärung und Behandlung angenommen.

Frauen und Männer mit entdecktem invasivem Darmkrebs verbleiben entsprechend der Diagnosepraxis und -dokumentation im Modell bis zum Tod in dem initial diagnostizierten Krankheitsstadium und können auf Basis der stadienspezifischen Mortalitätsraten des initialen Krebsstadiums an Krebs oder auf Basis der altersspezifischen Mortalitätsraten für Frauen in Deutschland aus anderer Ursache als Krebs versterben. Behandlungen, Folgeuntersuchungen und mögliche Krankheitsprogression werden basierend auf dem initial entdeckten Krebsstadium berücksichtigt. Zu jedem Zeitpunkt können Frauen und Männer aus anderen Gründen als KRK basierend auf der alters- und geschlechterspezifischen Mortalitätswahrscheinlichkeit in Deutschland versterben.

Die Gesamteffektivität des Früherkennungsprogramms wird über die geschlechtsspezifische Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität) der Koloskopie oder des iFOBT, der Testgenauigkeit

der weiteren Abklärungsverfahren sowie der stadienspezifischen Effektivität der Behandlung (berücksichtigt über das stadienspezifische Überleben) abgebildet. Dabei wird berücksichtigt, dass eine frühzeitige Entdeckung und Abtragung eines Adenoms oder fortgeschrittenen Adenoms zur Vermeidung der Entwicklung eines invasiven Kolorektalkarzinoms beiträgt sowie durch die frühzeitige Entdeckung und Behandlung eines invasiven Kolorektalkarzinoms im Modell durch ein höheres Überleben bei geringgradigen Krebsstadien zu einem Überlebensvorteil (durch die günstigere Prognose geringgradiger Krebsstadien) führen kann. Die Verschiebung der initial diagnostizierten Krebsstadien zu geringgradigen Stadien (hier durch eine Früherkennungsmaßnahme) wird Stadienverschiebung (Stage-Shift) genannt. Im Modell werden unerwünschte Wirkungen der Koloskopie (Bestätigungs- oder Screening-Koloskopie), die zu Krankenhausaufenthalten oder zum Tod führen, ebenfalls berücksichtigt.

Im entscheidungsanalytischen Modell wurden mehrere Annahmen über den natürlichen Verlauf der Krankheit getroffen. Erstens wurden Individuen mit einer durchschnittlichen Anzahl von Läsionen betrachtet, was bedeutet, dass Progression einzelner Adenome nicht modelliert wurde. Zweitens wurde angenommen, dass sich Adenome nicht zurückbilden können, da die Regression von Adenomen selten und die Evidenz aus der Literatur begrenzt ist (11). Drittens wurden andere Risikofaktoren wie beispielsweise die anatomische Lage des Adenoms nicht explizit modelliert. Viertens wurde die zufällige Entdeckung einer asymptomatischen Erkrankung im Modell nicht berücksichtigt, d.h. Adenome können im Modell nur durch Screening entdeckt werden, da angenommen wurde, dass Adenome und fortgeschrittene Adenome keine Symptome bilden. Fünftens, symptomatische Patienten erhalten eine Bestätigungskoloskopie und die hiermit assoziierten möglichen unerwünschten Ereignisse wurden berücksichtigt, jedoch nicht falsch-negative Ergebnisse.

Die Modellentwicklung und –analyse folgt internationalen Standards und Empfehlungen zur Durchführung und dem Reporting von entscheidungsanalytischen Studien und gesundheitsökonomischen Evaluationen (3, 4, 7, 8, 12-14).

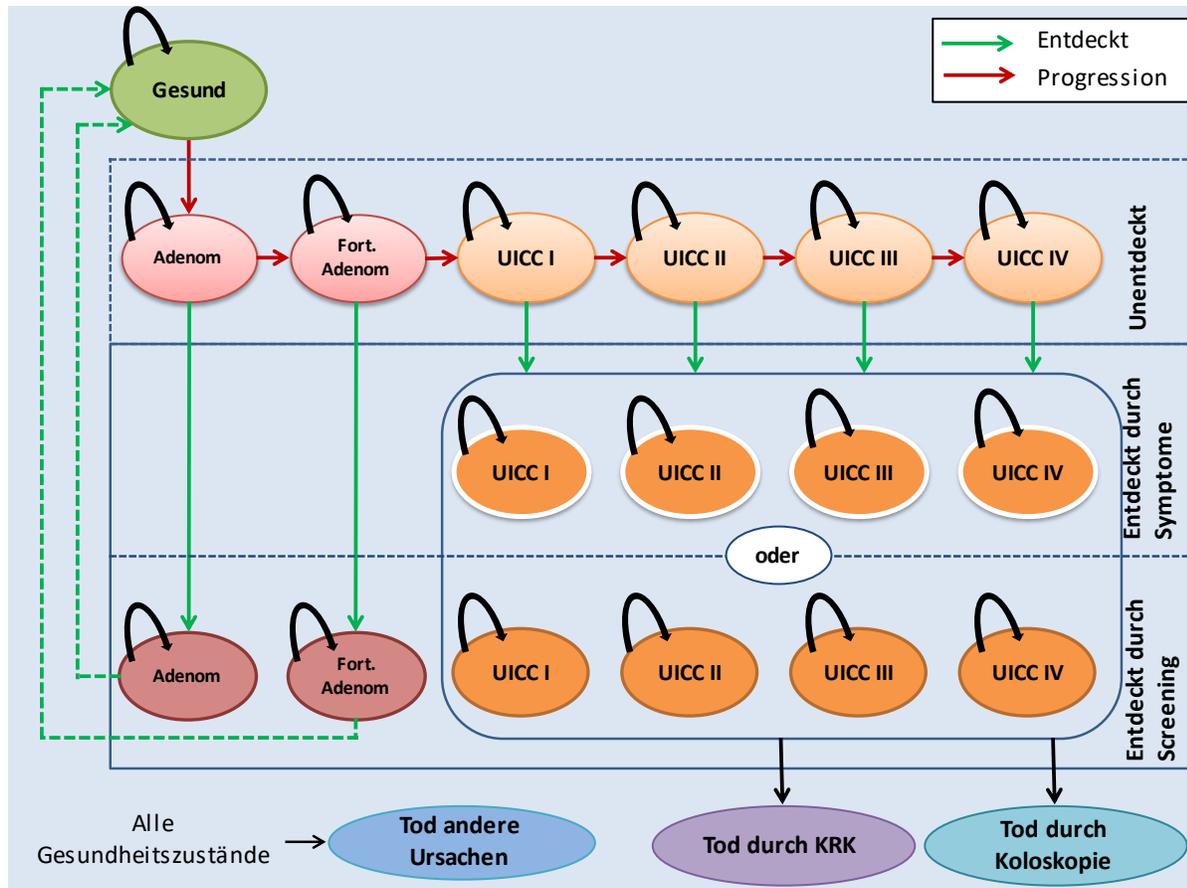


Abbildung 1 Natürlicher Krankheitsverlauf des Kolorektalkarzinoms (KRK) im Zustands-Übergang-Kohorten-(Markov-) Simulationsmodell

Legende zu Abb. 1: Grüne Pfeile - entdeckt, rote Pfeile – Progression. UICC - Klassifikation der Union for International Cancer Control, KRK - kolorektales Karzinom. Fort. Adenom – fortgeschrittenes Adenom.

Jede Blase steht für einen Gesundheitszustand. Jeder Pfeil steht für mögliche Übergänge zwischen Gesundheitszuständen, die jedes Jahr mit bestimmten Übergangswahrscheinlichkeiten auftreten können. Alle Personen beginnen im gesunden Zustand mit regelmäßigem Screening. Im Laufe der Zeit können die Personen Adenome entwickeln. Adenome können durch Vorsorgeuntersuchungen entdeckt und entfernt werden. Infolgedessen bewegen sich die Personen zurück in den gesunden Zustand. Wenn fortgeschrittene Adenome entdeckt und entfernt werden, kehren die Personen in den gesunden Zustand zurück. Wenn Adenome nicht erkannt werden, können sie zu fortgeschrittenen Adenomen und Krebs fortschreiten. Jeder Krebs kann in jedem Stadium durch Symptome oder Screening diagnostiziert werden. Personen mit diagnostiziertem Krebs (durch Symptome oder Screening) gehen in den jeweiligen diagnostizierten Gesundheitszustand und erhalten eine der Diagnose entsprechende Behandlung. Personen mit diagnostiziertem KRK können an KRK sterben. Personen, die sich in einem beliebigen Gesundheitszustand befinden, können an anderen Ursachen sterben entsprechend der alters- und geschlechtsspezifischen Sterblichkeit in Deutschland. Die Abklärungsalgorithmen nach initial entdecktem Adenom bzw. fortgeschrittenem Adenom sind in dieser Abbildung nicht wiedergegeben.

2.2.1. Zielpopulation

Die Zielpopulation sind Frauen und Männer im Alter von 25 bis unter 50 Jahren in Deutschland, bei denen mittels eines Familienanamnesefragebogens ein potenzielles familiäres KRK-Risiko festgestellt wurde. Diesen Personen mit positiver Familienanamnese wird im Modell eine der im nachfolgenden Abschnitt 2.2.2 aufgeführten KRK-Früherkennungsuntersuchungen angeboten.

2.2.2. Evaluierte Früherkennungsstrategien und Abklärungsalgorithmen

Das evidenzbasierte entscheidungsanalytische Modell vergleicht verschiedene Früherkennungsstrategien, die sich bezüglich der primär eingesetzten Testverfahren, des Screeningbeginns, des Screeningintervalls und der Follow-up Algorithmen zur Abklärung (diagnostisches Work-up) unterscheiden. Als Primärtestverfahren werden die Koloskopie und der immunologische Test auf okkultes Blut im Stuhl (iFOBT) angewandt.

Folgende Strategien werden in der vorliegenden entscheidungsanalytischen Studie verglichen, wobei der derzeitige Screening-Standard in Deutschland als Referenzstrategie dient.

- 1) Kein Screening
- 2) Referenz 1: Koloskopie, alle 10 Jahre, Alter: 55-65 Jahre (max. 2)
- 3) Referenz 2: Koloskopie, alle 10 Jahre, Alter: 50-70 Jahre (max. 3)
- 4) Referenz 3: iFOBT, alle 2 Jahre, Alter: 55-65 Jahre/jährlich, Alter: 50-54 Jahre
- 5) Referenz 4: iFOBT, alle 2 Jahre, Alter: 55-75 Jahre/jährlich, Alter: 50-54 Jahre
- 6) Koloskopie, alle 10 Jahre, Alter: 30-70 Jahre
- 7) Koloskopie, alle 10 Jahre, Alter: 35-65 Jahre
- 8) Koloskopie, alle 10 Jahre, Alter: 35-75 Jahre
- 9) Koloskopie, alle 10 Jahre, Alter: 40-70 Jahre
- 10) Koloskopie, alle 10 Jahre, Alter: 45-65 Jahre
- 11) Koloskopie, alle 10 Jahre, Alter: 45-75 Jahre
- 12) iFOBT, alle 2 Jahre, Alter: 35-65 Jahre
- 13) iFOBT, alle 2 Jahre, Alter: 45-65 Jahre
- 14) iFOBT, alle 2 Jahre, Alter: 30-70 Jahre
- 15) iFOBT, alle 2 Jahre, Alter: 40-70 Jahre
- 16) iFOBT, alle 2 Jahre, Alter: 35-75 Jahre
- 17) iFOBT, alle 2 Jahre, Alter: 45-75 Jahre
- 18) iFOBT, jährlich, Alter 30-54 Jahre/alle 2 Jahre, Alter: 55-65 Jahre
- 19) iFOBT, jährlich, Alter 35-54 Jahre/alle 2 Jahre, Alter: 55-65 Jahre
- 20) iFOBT, jährlich, Alter 40-54 Jahre/alle 2 Jahre, Alter: 55-65 Jahre
- 21) iFOBT, jährlich, Alter 45-54 Jahre/alle 2 Jahre, Alter: 55-65 Jahre
- 22) iFOBT, jährlich, Alter 30-54 Jahre/alle 2 Jahre, Alter: 55-75 Jahre
- 23) iFOBT, jährlich, Alter 35-54 Jahre/alle 2 Jahre, Alter: 55-75 Jahre
- 24) iFOBT, jährlich, Alter 40-54 Jahre/alle 2 Jahre, Alter: 55-75 Jahre
- 25) iFOBT, jährlich, Alter 45-54 Jahre/alle 2 Jahre, Alter: 55-75 Jahre

Da in Deutschland die Wahlmöglichkeit zwischen einem iFOBT- oder Koloskopie-basierten Screening besteht, wurden in der gesundheitsökonomischen Evaluation jeweils die Screeningstrategien mit der Koloskopie miteinander und mit den Referenzstrategien 1 und 2 verglichen. Ebenso wurden die Screeningstrategien mit einem iFOBT miteinander und mit den Referenzstrategien 3 und 4 verglichen.

Es wurde keine Screeningstrategie für Personen, die jünger als 30 Jahre waren, evaluiert, da in der Alterskategorie 25-29 Jahre die Prävalenz von Adenomen und fortgeschrittenen Adenomen in der Zielpopulation basierend auf den FARKOR-Studiendaten gering war und keine Kolorektalkarzinome beobachtet wurden.

Abklärungsalgorithmen

Gemäß der deutschen klinischen Leitlinien (10) wurden im Modell Personen mit einem positivem iFOBT-Ergebnis koloskopisch abgeklärt. Im Falle entdeckter Adenome und fortgeschrittener Adenome wird im Modell die Durchführung einer den deutschen Leitlinien (10) getreuen Abklärung und Behandlung angenommen, d. h. dass Personen mit initial entdeckten Adenomen (Größe unter 1cm, keine höhergradige intraepitheliale Neoplasie), die während der Koloskopie entfernt wurden, nach 5 Jahren wieder zur Koloskopie einbestellt werden und Personen mit einem initial entdeckten fortgeschrittenen Adenom (Größe 1cm und größer oder höhergradige intraepitheliale Neoplasie oder villöse Histologie) oder mit mehr als 3 Adenomen (Größe unter 1cm, keine höhergradige intraepitheliale Neoplasie) nach 3 Jahren koloskopiert werden. Nach einer unauffälligen Kontrollkoloskopie kann die nächste Kontrollkoloskopie dann nach 5 Jahren erfolgen.

2.2.3. Analytischer Zeithorizont und Zykluslänge

Da ein erwarteter Nutzen und ein möglicher erwarteter Schaden eines Früherkennungsprogramms lebenslang relevant sind und die damit verbundenen gesundheitsbezogenen Ereignisse im zeitlichen Verlauf zu unterschiedlichen Zeitpunkten und wiederholt auftreten können, wird internationalen Empfehlungen folgend ein lebenslanger Zeithorizont für die entscheidungsanalytische Modellierung gewählt (3, 4). Für das Markov-Modell und die entsprechenden Übergangswahrscheinlichkeiten wurde eine Zykluslänge von einem Jahr gewählt.

2.2.4. Perspektive und Teilnahme

In der gesundheitsökonomischen Evaluation wird die Perspektive der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) in Deutschland unter Berücksichtigung von direkten medizinischen Kosten eingenommen. In den Analysen zu Schaden und Nutzen wird die Perspektive der Zielpopulation, d. h. der Frauen und Männer mit familiärem KRK-Risiko in Deutschland eingenommen. Die Berechnungen wurden durchgeführt für Personen, die an dem Screeningprogramm teilnehmen und (zu 100%) adhärent sind zum Screeningprogramm und den Folgebehandlungen.

2.2.5. Diskontierung

Im Rahmen der Kosteneffektivitätsanalyse werden sowohl gesundheitsbezogene als auch ökonomische Endpunkte diskontiert. Die Diskontierungsrate in der Basisfallanalyse beträgt 3% pro Jahr. Die Rate wird im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse von 0% bis 10% pro Jahr variiert.

2.2.6. Zielparameter (Endpunkte)

In der gesundheitsökonomischen Evaluation werden für die untersuchten Screeningalternativen die folgenden Endpunkte mit dem Modell berechnet.

Nutzen und Schaden (Langzeiteffektivität)

- Lebenszeitrisiko für entdeckte Kolorektalkarzinome (in %)
- Lebenszeitrisiko für screening-entdeckte fortgeschrittene Adenome (in %)
- Lebenszeitrisiko an einem Kolorektalkarzinom zu versterben (in %)
- Verbleibende Restlebenserwartung (in Jahren) pro 1.000 Personen
- Verhinderte KRK-Fälle pro 1.000 Personen
- Verhinderte KRK-Todesfälle pro 1.000 Personen
- Gewonnene Restlebenserwartung vs. Kein Screening (in Jahren) pro 1.000 Personen

- Gesamtanzahl von Screeninguntersuchungen pro 1.000 Personen
- Gesamtanzahl von zusätzlichen Koloskopien (vs. kein Screening) pro 1.000 Personen
- Gesamtanzahl von zusätzlichen schwerwiegenden Komplikationen (vs. kein Screening), die im Rahmen der Früherkennung durch Koloskopien auftreten können, pro 1.000 Personen
- Gesamtanzahl zusätzlicher positiver Testergebnisse (vs. Kein Screening) pro 1.000 Personen
- Gesamtanzahl zusätzlicher falsch-positiver Testergebnisse (vs. kein Screening) pro 1.000 Personen
- Number-Needed-To-Screen (NNS), um einen Todesfall zu vermeiden

Kosten und Kosteneffektivität

- Undiskontierte Gesamtnettokosten pro Person
- Diskontiertes Inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis (IKEV) in Euro pro gewonnenes Lebensjahr (pro Person)

2.3. Daten für die entscheidungsanalytische Modellierung

Im entscheidungsanalytischen Modell wird zwischen symptomatisch entdecktem Krebs und Diagnose durch Screening unterschieden. Da nicht alle Übergangswahrscheinlichkeiten im Modell bekannt sind bzw. basierend auf Beobachtungsdaten aus der Literatur bezogen werden können, wurde für diese Übergangswahrscheinlichkeiten wie üblich ein Kalibrierungsprozess angewandt. Für die Kalibrierung der Übergangswahrscheinlichkeiten im Modell wurden alters- und geschlechtsspezifische Beobachtungsdaten zur Prävalenz von Adenomen und fortgeschrittenen Adenomen aus der FARKOR Studie sowie Beobachtungsdaten zur altersspezifischen Inzidenz in Deutschland sowie die KRK-Stadienverteilung herangezogen.

Die folgenden Kapitel beschreiben die Datenerhebung und die Input-, Kalibrierungs- und Validierungsparameter, sowie den Kalibrierungs- und Validierungsprozess.

2.3.1. Datenerhebung

Für die Modellierung sind unterschiedliche Daten aus verschiedenen Evidenzquellen erforderlich (z.B. Krebsregisterdaten, FARKOR-Studiendaten, Literaturdaten).

Alle Daten, die für die Modellierung und die Evaluation benötigt wurden, wurden in drei Datenbanken zusammengestellt. In diesen Datenbanken wurden Parameterwerte entsprechend der derzeitigen Evidenzlage zu Früherkennung- und Behandlungsrichtlinien, sowie der Krankheitsprogression und –epidemiologie, den Testeigenschaften und den Ressourcenverbräuchen zusammengetragen.

1. Epidemiologische Datenbank (Prävalenzen, Krankheitsprogressionsparameter, Inzidenzen, Stadienverteilungen, stadienabhängige KRK-Sterbewahrscheinlichkeiten, Hintergrundsterblichkeit etc.),
2. Klinische Datenbank (Testgütwerte, Behandlungseffekte, Nebenwirkungen),
3. Gesundheitsökonomische Datenbank (Mengen, Preise, Kosten).

Selektierte Daten aus diesen Datenbanken wurden in das mathematische Modell wie in den nachfolgenden Abschnitten beschrieben eingepflegt.

2.3.2. Krankheitsentwicklung

Die Krankheitsprogressionswahrscheinlichkeiten (Tabelle 1) wurden aus der Literatur entnommen und an beobachtete epidemiologische Parameter aus Deutschland aus dem Jahr 2001 vor Screeningeinführung sowie an selektierte epidemiologische Parameter aus der FARKOR-Studie angepasst. Für den Übergang von Gesund zu einem Adenom sowie für den Übergang von einem Adenom zu einem fortgeschrittenen Adenom wurden altersspezifische jährliche Übergangswahrscheinlichkeiten aus Goede et al (15) und Jahn et al. (16) als Startparameterset in das Modell eingesetzt. Ebenso wurde für die Übergangswahrscheinlichkeit von einem fortgeschrittenen Adenom zu einem unentdeckten Kolorektalkarzinom UICC-Stadium I die in dieser Literatur berichteten altersspezifische Wahrscheinlichkeit als Startparameterset gewählt. Für die weitere Progression von fortgeschrittenem Adenom zu einem unentdeckten Kolorektalkarzinom UICC-Stadium I sowie zu unentdecktem Kolorektalkarzinom mit höherem Schweregrad und für die symptomatische Entdeckung von Kolorektalkarzinomen (UICC-Stadium I-IV) wurden jährliche Übergangswahrscheinlichkeiten von Jahn et al. 2019 (16) als Startparameterset herangezogen. Es erfolgte so dann eine manuelle schrittweise Kalibrierung aller Übergangswahrscheinlichkeiten. Im ersten Schritt wurden die Wahrscheinlichkeiten für die Adenomentwicklung (nicht-fortgeschrittene und fortgeschrittene Adenome) anhand der beobachteten alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenzdaten von nicht-fortgeschrittenen und fortgeschrittenen Adenomen aus der FARKOR-Studie (17) adjustiert. Hierzu wurde aus den in FARKOR beobachteten Fällen von nicht-fortgeschrittenen und fortgeschrittenen Adenomen nach Alter und Geschlecht die altersspezifischen Prävalenzen getrennt für jedes Geschlecht und gruppiert für 5-Jahres-Altersgruppen berechnet. Diese Prävalenzen wurden dann in einem weiteren Schritt für die Anzahl von Frauen und Männer in der jeweiligen Altersgruppe in der deutschen Gesamtbevölkerung adjustiert (18). In der Kalibrierung wurden die Übergangswahrscheinlichkeiten so lange variiert, bis diese Prävalenzdaten vom Modell gut abgebildet wurden. Im zweiten Schritt der Kalibrierung erfolgte eine Anpassung der Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Karzinoms aus fortgeschrittenen Adenomen basierend auf der alters- und geschlechtsspezifischen KRK-Inzidenz in Deutschland aus dem Jahr 2001 vor Einführung des Darmkrebsfrüherkennungsprogramms (19). Diese Inzidenz wurde mit dem relativen KRK-Risiko für Individuen mit familiärem KRK-Risiko im Vergleich zur Bevölkerung mit durchschnittlichem KRK-Risiko adjustiert (Relatives Risiko von 2,2 [95% Konfidenzintervall: 1,74;2,70] für unter 40-Jährige, von 2,01 [95% Konfidenzintervall: 1,71;2,33] für 45-49-Jährige und von 1,18 [95% Konfidenzintervall: 0,99;1,39] für über 50-Jährige (20)). Im dritten Schritt erfolgte die Anpassung der fortschreitenden Progressionswahrscheinlichkeit der unentdeckten Karzinome, so dass die vom Modell prädizierte UICC-Stadienverteilung entdeckter Karzinome der beobachteten Stadienverteilung in der deutschen Bevölkerung vor Screeningeinführung (19) (Daten aus dem Jahr 2001) gut abbildete. Die kalibrierten Übergangswahrscheinlichkeiten des natürlichen Krankheitsverlaufs sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die Zielparameter der Kalibrierung sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Für die Hintergrundsterblichkeit wurden die altersspezifischen Mortalitätswahrscheinlichkeiten basierend auf der Sterbetafel für die deutsche Bevölkerung herangezogen (DESTATIS. Sterbetafel nach Alter und Geschlecht 2017/2019 (21)). Für die Modellierung der erkrankungsspezifischen Mortalität wurden stadienspezifische KRK-Überlebensraten basierend auf Krebsregisterdaten herangezogen (22). In den Markov-Zuständen entdeckter KRK-Fälle im Stadium UICC I bis IV wurde die altersspezifische Hintergrundmortalität adjustiert für die altersspezifische KRK-Mortalität.

Da sich symptomatisch entdeckte von durch Screening entdeckten Krebsfälle bezüglich ihrer Charakteristika und damit verbundenen Prognose systematisch unterscheiden können, muss der

Überlebensvorteil durch einen Stage-Shift im Modell für den unterschiedlichen Entdeckungsmodus adjustiert werden. Hierzu wurden die stadienspezifischen Überlebenswahrscheinlichkeiten spezifisch für den jeweiligen Entdeckungsmodus Screening versus Symptome adjustiert und ins Modell eingesetzt. Es wurde für diese Adjustierung die durch Screening entdeckten KRK-Fälle, die bei Erstdiagnose im Stadium UICC I/II, UICC III und UICC IV waren, ein stadiumspezifisches Hazard Ratio (Inzidenzdichtenverhältnis) von 0,29, 0,33 und 0,52 im Vergleich zu symptomatisch entdeckten KRK-Fällen im gleichen Stadium basierend auf einer deutschen Studie (23) angenommen (Tabelle 3).

Da das Ziel einer jeden Modellierung ist, die Realität zwar vereinfacht, aber realistisch darzustellen, kommt der Bewertung der Validität des Modells eine wichtige Rolle zu. Die internationale ISPOR-SMDM (The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research - Society for Medical Decision Making) Modeling Good Research Practices Task Force hat hierzu Empfehlungen erarbeitet und publiziert (24). Hier werden fünf Arten der Validierung empfohlen, wobei nicht immer alle fünf Schritte erfolgen können bzw. müssen. Diese fünf Schritte beinhalten Augenscheinvalidität, interne Validität, Vergleichsprüfung, externe Validität und voraussagende Validität (24).

Bei dem vorliegenden Modell wurde die Augenscheinvalidität geprüft, indem die Modellstruktur und Modellparameter mit validierten und publizierten Studien abgeglichen wurden und in einem Team von Modellieren und Medizinern diskutiert wurden. Die interne Validität wurde geprüft, indem für das Modell verwendete Inputparameter reproduziert und Plausibilitäts- und Extremwertanalysen durchgeführt wurden. Für die externe Validität wurden mittels des Modells errechnete epidemiologische Parameter systematisch mit externen epidemiologischen Parametern verglichen, die nicht im Modell als Input- oder Kalibrierungsparameter verwendet wurden. Als Validierungszielparameter dienten die beobachteten Daten in Deutschland zum Lebenszeitrisiko an KRK zu erkranken und zu sterben sowie die Stadienverteilung der entdeckten Karzinome nach Einführung der Darmkrebsfrüherkennung (Daten aus dem Jahr 2014-2016) (25). Für den Validierungsprozess wurden Annahmen für eine durchschnittliche Teilnehmerate am Screening basierend auf dem Evaluationsbericht für das Darmkrebsfrüherkennungsprogramm aus den Jahren 2009 bis 2018 (26) gemacht.

Tabelle 1 Modellparameter des natürlichen Krankheitsverlaufs

Übergang von	nach	Alter (Jahre)	Jährliche Wahrscheinlichkeit	Quelle
Keine Läsion	Adenom	< 25	0,004	*
		25	0,011	*
		30	0,009	*
		35-65	0,007	*
		75+	0,008	*
Adenom	Fortgeschrittenes Adenom	< 20	0,018	*
		20	0,020	*
		25	0,015	*
		35	0,012	*
		65	0,011	*
Fortgeschrittenes Adenom	UICC I unentdeckt	75+	0,010	*
		< 45	0,003	§
		45	0,006	§
		55	0,012	§
		65	0,022	§
UICC I unentdeckt	UICC II unentdeckt	75	0,040	§
		85+	0,045	§
			0,634	§
			0,593	§
			0,951	§
UICC I unentdeckt	UICC I symptomatisch entdeckt		0,105	Jahn et al.
UICC II unentdeckt	UICC II symptomatisch entdeckt		0,200	2019 (16),
UICC III unentdeckt	UICC III symptomatisch entdeckt		0,450	Armstrong
UICC IV unentdeckt	UICC IV symptomatisch entdeckt		0,700	& Whitelaw 1989 (27)

UICC - Union for International Cancer Control Classification

* Kalibriert auf beobachtete Fälle in der FARKOR Pilot-Studie (17). Die Werte werden interpoliert.

§ Kalibriert sowohl auf die kumulative und altersspezifische Inzidenz des Kolorektalkarzinoms in Deutschland im Jahr 2001 (19) adjustiert für ein erhöhtes relatives KRK-Risiko für Personen mit familiärem Risiko (20) als auch auf die Stadienverteilung von entdeckten kolorektalen Karzinomen inzidenter Fälle in Deutschland im Jahr 2001 (19). Die Werte werden interpoliert.

Tabelle 2 Kalibrierung: Zielparameter

Kalibrierungsparameter	Wert	Quelle
Altersspezifische Prävalenz von Adenomen		
<i>Alter (Jahren)</i>		
25-34	0,174	FARKOR
35-39	0,187	Pilotstudie ¹ ,
40-44	0,200	Hoffmann et al.
45-49	0,213	2020 (17)
Altersspezifische Prävalenz von fortgeschrittenen Adenomen		
<i>Alter (Jahren)</i>		
25-34	0,044	FARKOR
35-39	0,048	Pilotstudie ¹ ,
40-44	0,053	Hoffmann et al.
45-49	0,063	2020 (17)
Altersspezifische Inzidenz von Kolorektalkarzinomen*		
<i>Alter (Jahren)</i>		
25-29	0,000047	
30-34	0,000085	
35-39	0,000163	
40-44	0,000262	Zentrum für
45-49	0,000312	Krebsregisterdaten
50-54	0,000529	Robert-Koch
55-59	0,000893	Institut 2021,
60-64	0,001405	Hemminki et al.
65-69	0,001994	2001 (19, 20)
70-74	0,002919	
75-79	0,003646	
Stadienverteilung von entdeckten Kolorektalkarzinomen		
UICC I	0,17	Cardoso et al.
UICC II	0,26	2021 (25)
UICC III	0,27	
UICC IV	0,30	

UICC - Union for International Cancer Control Classification

¹ adjustiert für Anteil Frauen und Männer in der Altersgruppe

* multipliziert mit dem altersspezifischen relativen Risiko für Kolorektalkarzinome bei familiärem Risiko im Vergleich zur Bevölkerung mit durchschnittlichem Risiko.

Tabelle 3 Relative Überlebenswahrscheinlichkeit für PatientInnen mit entdecktem Kolorektalkarzinom

Jahre nach Erstdiagnose	Relative Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten nach Erstdiagnose von symptomatisch entdecktem Kolorektalkarzinom			
	UICC I	UICC II	UICC III	UICC IV
0. Jahr	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
1. Jahr	0,9790	0,9500	0,8950	0,4950
2. Jahr	0,9990	0,9747	0,8559	0,4848
3. Jahr	0,9877	0,9654	0,8721	0,5542
4. Jahr	0,9886	0,9474	0,8967	0,7143
5. Jahr	0,9864	0,9658	0,9165	0,8105
6. Jahr	0,9820	0,9560	0,9362	0,8312
7. Jahr	0,9784	0,9668	0,9416	0,7813
8. Jahr	0,9956	0,9471	0,9669	0,8000
9. Jahr	0,9856	0,9846	0,9829	0,8750
10. Jahr	0,9876	0,9787	0,9913	0,9143
11. Jahr	0,9772	0,9797	0,9846	0,9375
12. Jahr	0,9778	0,9719	0,9777	0,9000
13. Jahr	0,9773	0,9772	0,9636	0,8889

UICC - Union for International Cancer Control Classification

Quelle: Tumorregister München 2013 (22): Daten für nicht durch Screening entdeckte Fälle.

2.3.3. Klinische Daten

Die Evidenz zur Testgüte der Screeningtestverfahren (Koloskopie und iFOBT) wurden aus einer aktuellen Modellierungsstudie von Heisser et al. 2020 (28), in der zehn Studien (29-36), darunter auch Studien aus Deutschland, zusammengefasst wurden, und einer Metaanalyse von Launois et al. 2014 (37) entnommen. In Tabelle 4 sind die für das Modell herangezogenen Daten zur Sensitivität und Spezifität von Koloskopie und iFOBT aufgeführt. Informationen und Daten zur klinischen Praxis, wie zum Beispiel die Abfolge und der Prozess der Kontrolluntersuchungen nach entdecktem Adenom bzw. fortgeschrittenem Adenom sowie zur Leitlinienkonformen Therapie des Kolorektalkarzinoms, wurden den aktuellen S3-Leitlinien (10) in Deutschland und der Literatur entnommen. Auch Informationen zur Teilnehmerate am derzeitigen Screening sowie zu Komplikationen, die bei einer Koloskopie (Früherkennungs- oder Kontrolluntersuchung) auftreten können, und hiermit assoziierten Krankenhausaufenthalten wurden aus dem aktuellen Jahresbericht des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (ZI) zur wissenschaftlichen Begleitung von Früherkennungskoloskopien in Deutschland aus dem Jahr 2018 entnommen (38). In Tabelle 5 sind die Daten zu möglichen Komplikationen durch eine Koloskopie und assoziierte Hospitalisierungen aufgeführt.

Tabelle 4 Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität) von Koloskopie und iFOBT

Test	Wert	Quelle
Koloskopie		
Sensitivität Adenome	0,75	Heisser et al. 2020 (28)
Sensitivität fortgeschrittene Adenome	0,95	
Sensitivität Kolorektalkarzinome	0,95	
Spezifität	1,00	
iFOBT		
Sensitivität Adenome (Frauen)	0,107	Heisser et al. 2020 (28), Launois et al. 2014 (37)
Sensitivität Adenome (Männer)	0,157	
Sensitivität fortgeschrittene Adenome (Frauen)	0,263	
Sensitivität fortgeschrittene Adenome (Männer)	0,313	
Sensitivität Kolorektalkarzinome (Frauen)	0,756	
Sensitivität Kolorektalkarzinome (Männer)	0,806	
Spezifität (Frauen)	0,962	
Spezifität (Männer)	0,912	

iFOBT: immunologischer fäkaler Okkultbluttest

Tabelle 5 Komplikationen durch eine Koloskopie und assoziierte Krankenhausaufenthalte

Komplikation	Wahrscheinlichkeit	Quelle
Blutung	0,00148	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland, 2020 (38)
Perforation	0,00018	
Krankenhausbehandlung bei Blutungen	0,158	
Krankenhausbehandlung bei Perforation	0,925	
Tod assoziiert mit Koloskopie	0,0000023	

2.3.4. Ökonomische Daten

Im Modell wurden direkte medizinische Kosten im niedergelassenen Sektor für das Screening (inkl. Leistungserbringung des Arztes, Testkosten, Kosten für die Koloskopie, Abklärung, Abtragungen etc.), Kosten für die Abklärung und Nachbehandlung sowie direkte medizinische Kosten im stationären Sektor für die Behandlung von Kolorektalkarzinomen herangezogen.

Die Vergütung der Leistungserbringung im niedergelassenen Sektor umfasst u. a. die Risikobewertung für ein familiäres Risiko (einfache Familienanamnese), eine Beratung sowie die Screening-Untersuchung durch die Ärztin/den Arzt sowie die hiermit verbundenen medizinischen Laborleistungen und Dokumentationen. Die Vergütung basiert auf den Vergütungen, die im Rahmen des FARKOR-Pilotprojekts für die Leistungen angesetzt wurden (Tabelle 6). Kosten für die stationären Behandlungen umfassten die stationären Behandlungen von Komplikationen assoziiert mit der Koloskopie (Früherkennungs- oder Kontrolluntersuchung), die Therapie von entdeckten Kolorektalkarzinomen, das Staging des Tumors sowie die Prädiagnostik und die Nachsorge und wurden basierend auf den Diagnosis-Related-Groups (DRG) berechnet. Diese Kostendaten stammen aus der Literatur und basieren überwiegend auf deutschen Daten (16, 39,

40) und wurden mit dem Gross Domestic Product (GDP) Deflator Index auf das Jahr 2020 adjustiert (41). Alle Kosten wurden für das Jahr 2020 erhoben.

Tabelle 6 Direkte medizinische ambulante und stationäre Kosten

Leistungen Screening	Kosten (2020 Euro)	Quelle
Risikobestimmung / Einfache Familienanamnese + Dokumentation	30,00	FARKOR
Beratungsgespräch potenzieller Risikopatient + Dokumentation	30,00	Pilotstudie
iFOBT - Vertragsärzte	6,26	(17)
iFOBT - Labor	8,24	
iFOBT - Dokumentation	5,00	
Früherkennungs-Koloskopie für Risikopatienten zwischen 25-50 Jahren	213,70	
Koloskopie für Risikopatienten zwischen 25-50 Jahren bei positivem iFOBT Befund	194,03	
Teilkoloskopie für Risikopatienten ab dem Alter von 25 bis unter 50 Jahren	118,66	
Ausführliche Dokumentation Früherkennungs-Koloskopie	35,00	
Ausführliche Dokumentation Koloskopie bei positivem iFOBT	35,00	
Ausführliche Dokumentation Teilkoloskopie	35,00	
Zuschlag für Abtragung von Polypen (bei Früherkennungskoloskopie)	32,00	
Zuschlag für Abtragung von Polypen (bei Koloskopie nach positivem iFOBT und Teilkoloskopie)	29,00	
Dokumentation für Zuschlag für Abtragung von Polypen	5,00	
Histologie bei (Früherkennungs-)Koloskopie	14,39	
Dokumentation für Histologie bei (Früherkennungs-)Koloskopie	5,00	
OP-Dokumentation	30,00	
Aggregierte Kosten Leistungen Screening		
Risikobewertung	60,00	FARKOR
iFOBT Screening	19,50	Pilotstudie
Koloskopie nach positivem iFOBT	248,42	(17)
Koloskopie Screening	268,09	
Polypektomie (Screening Koloskopie)	66,64	
Polypektomie (Screening iFOBT)	63,79	
Aggregierte stationäre Kosten Behandlung Komplikationen		
Blutung (Koloskopie)	2.139	Severin et al.
Perforation (Koloskopie)	6.336	2015 (40)
Tod (Koloskopie)	15.327	Haug et al. 2014 (39)
Aggregierte stationäre Therapie- und Nachsorgekosten		
Aggregierte Kosten UICC Stadium I	25.050	Severin et al.
Aggregierte Kosten UICC Stadium II	27.652	2015 (40)
Aggregierte Kosten UICC Stadium III	31.324	
Aggregierte Kosten UICC Stadium IV	44.564	Haug et al.
End-of-life Kosten	76.797	2014 (39)
Nachsorge 1. Jahr	583,52	Jahn et al.
Nachsorge 2. Jahr	387,80	2019 (16)
Nachsorge 3. und 4. Jahr	368,78	
Nachsorge 5. Jahr	443,07	

iFOBT: immunologischer fäkaler Okkultbluttest

UICC - Union for International Cancer Control Classification.

Anmerkung: Alle Kosten wurden für das Jahr 2020 erhoben bzw. mit dem Gross Domestic Product (GDP) Deflator Index auf das Jahr 2020 adjustiert (41).

2.4. Gesundheitsökonomische Analysen

In vollständigen gesundheitsökonomischen Analysen werden die Gesamtnettokosten der untersuchten medizinischen Strategien ins Verhältnis gesetzt zu ihrem gesundheitlichen Nettonutzen, um die Kosteneffektivität und somit die Wirtschaftlichkeit einer solchen Maßnahme zu bewerten.

Mit Hilfe des entscheidungsanalytischen Modells werden deterministische Kohortensimulationen durchgeführt und für jede der alternativen Strategien die durchschnittlichen Erwartungswerte zu den oben genannten medizinischen und gesundheitsökonomischen Endpunkten berechnet. Als Primärendpunkt einer gesundheitsökonomischen Evaluation wird üblicherweise das so genannte diskontierte IKEV herangezogen. Das IKEV drückt aus, welche zusätzlichen Kosten im Durchschnitt aufgebracht werden müssen, um eine zusätzliche Nutzeneinheit zu erzielen (z.B. Euro pro verhinderten Krebsfall oder pro gewonnenes Lebensjahr). Zur Berechnung wird die Differenz der Gesamtnettokosten (inkrementelle Kosten) durch die Differenz des gewählten Gesundheitseffektes (inkrementelle Gesundheitseffekte) zweier Handlungsalternativen dividiert. Das IKEV gibt somit das Verhältnis von zusätzlichen Kosten für eine zusätzliche gesundheitliche Nutzeneinheit (hier quantifiziert als Lebensjahr) wieder.

Von einer so genannten dominanten Behandlungsoption ist die Rede, wenn diese sowohl billiger ist als auch bessere Gesundheitseffekte aufweist im Vergleich zur Alternativoption. Im Gegensatz dazu wird eine Handlungsalternative als 'dominiert' bezeichnet, wenn diese sowohl teurer als auch weniger effektiv ist, verglichen mit der Alternativoption. Eine erweiterte Dominanz liegt dann vor, wenn die Kombination zweier Strategien eine einzelne Strategie dominiert, d. h. das IKEV einer bestimmten Handlungsalternative ist höher als das IKEV der Kombination der beiden anderen Strategien.

Zur grafischen Visualisierung und Abwägung der Unterschiede in Kosten und Gesundheitseffekten zwischen zwei Behandlungsoptionen wird eine Kosten-Effektivitäts-Ebene herangezogen. In der Kosten-Effektivitäts-Ebene können mehr als zwei Handlungsalternativen dargestellt werden. Die Linie, die schrittweise (inkrementell) aufeinanderfolgende Alternativen verbinden, wird Kosten-Effektivitäts-Grenzlinie (Effizienzgrenze) genannt. Aus dem Steigungsdreieck eines Segments der Grenzlinie kann das IKEV des Strategievergleichs zwischen zwei Alternativen errechnet werden. Handlungsalternativen, die nicht auf der Effizienzgrenze liegen, stellen dominierte Handlungsalternativen dar, die nicht kosteneffektiv (verglichen mit den auf der Kosten-Effektivitäts-Grenze liegenden Alternativen) sind.

Im internationalen Raum wird die Kosteneffektivität üblicherweise durch einen externen Schwellenwert für die Zahlungsbereitschaft definiert. Die World Health Organization (WHO) empfiehlt einen Schwellenwert von weniger als dem Dreifachen des jährlichen nationalen Bruttoinlandsprodukts (BIP) pro Kopf, wobei Maßnahmen, die weniger als das Doppelte des jährlichen BIP pro Kopf kosten, als sehr kosteneffektiv gelten (42). In Deutschland betrug das BIP im Jahr 2020 40.494 Euro pro Einwohner (43) und somit läge der Schwellenwert nach WHO Kriterium zwischen 80.988 und 121.482 Euro pro gewonnene Nutzeneinheit.

In Deutschland ist kein externer indikationsübergreifender Grenzwert für die Zahlungsbereitschaft (Willingness-to-Pay) festgelegt, der als Kriterium für die Wirtschaftlichkeit (Kosteneffektivität) herangezogen wird. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in Deutschland hat deshalb ein eigenes Effizienzgrenzen-Konzept für die Kosten-Nutzen-Bewertungen medikamentöser Interventionen entwickelt (44) und getestet (45). Dabei ist der Grundsatz, dass die aktuell bestehende Effizienz etablierter Interventionen

nicht verschlechtert werden soll. Die Angemessenheit der Kosten einer neuen Intervention leitet sich als aus der Effizienzgrenze der etablierten Interventionen ab. Als Basis der ökonomischen Bewertung von neuen Interventionen wird deshalb zunächst einmal die Effizienzgrenze der etablierten Interventionen, die derzeit in Deutschland in dem zur Bewertung anstehenden Indikationsgebiet angewendet und erstattet werden, gezeichnet und extrapoliert. Neue Interventionen, die hinsichtlich ihres Nutzens und der Kosten auf oder oberhalb dieser Effizienzgrenze liegen, werden als kosteneffektiv angesehen.

Analog wird das Schaden-Nutzen-Verhältnis über eine Effizienzgrenze dargestellt sowie ein inkrementelles Schaden-Nutzen-Verhältnis (ISNV) für die nicht-dominierten Strategien berechnet. Die Linie, die aufeinanderfolgende nicht dominierte Alternativen verbindet, wird Schaden-Nutzen-Grenze oder Effizienzgrenze für die Schaden-Nutzen-Verhältnisse genannt. Aus dem Steigungsdreieck eines Segments der Grenzlinie kann das ISNV des Strategievergleichs zwischen zwei Alternativen errechnet werden. Handlungsalternativen, die nicht auf der Schaden-Nutzen-Grenze liegen, haben ein schlechteres Verhältnis von Nutzen zu Schaden und stellen somit dominierte (nicht zu präferierende) Handlungsalternativen dar. Welche auf der Effizienzgrenze liegende Strategie als optimal zu bewerten ist, hängt von dem ISNV ab, welches man bereit ist in Kauf zu nehmen. In diesem Bericht wurde kein Schwellenwert für ein ISNV verwendet, sondern alle ISNV berichtet. Die Entscheidung für oder gegen eine bestimmte Strategie liegt damit beim Entscheidungsträger (bzw. den zu screenenden Personen mit familiärem KRK-Risiko).

In den Basisfallanalysen wurde die Berechnungen durchgeführt für Personen, die an dem Screeningprogramm teilnehmen und (zu 100%) adhärent sind zum Screeningprogramm und den Folgebehandlungen.

Zur Analyse der Unsicherheiten werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. In der vorliegenden Entscheidungsanalyse wurden zur Darstellung der Unsicherheit relevante Modellparameter in deterministischen Einweg- und Mehrweg-Sensitivitätsanalysen variiert, um die Robustheit der Ergebnisse in der Basisfallanalyse zu untersuchen und sensitive Parameter zu identifizieren. Hierzu wurden die Testgütekriterien der Screeningtestverfahren um absolute 5% Punkte reduziert bzw. erhöht. Die Kosten der Risikobewertung, der Screeningverfahren, der Polypenabtragung und die stationären Behandlungskosten für Komplikationen wurden um 20% reduziert bzw. erhöht, die Screening-Adhärenz wurde zwischen 10% und 100% und die Diskontierungsrate wurde zwischen 0 und 10% variiert.

2.5. Software

Zur Analyse der FARKOR Studiendaten wurde die statistische Programmiersprache R (Version 4.0.3; 2020-10-10) genutzt.

Für die Programmierung, Kalibrierung, Basisfall- und Sensitivitätsanalyse des entscheidungsanalytischen Modells wurde die Software TreeAge Pro Healthcare (Version 2021, R2.0) verwendet.

3. Ergebnisse der Evaluation

3.1. Ergebnisse der Kalibrierung

In Abbildung 2 sind die Ergebnisse der Modell-Kalibrierung für die Prävalenz von nicht-fortgeschrittenen Adenomen und fortgeschrittenen Adenomen in der Zielpopulation aufgeführt. Dargestellt werden die vom Modell modellierten altersspezifischen Prävalenzen im Vergleich zu

den beobachteten altersspezifischen Prävalenzen in der Population der FARKOR-Pilotstudie. Zusätzlich sind die beobachteten Fälle der Altersgruppe 50-79 Jahre aus dem Evaluationsbericht zum Darmkrebsfrüherkennungsprogramm (38) dargestellt.

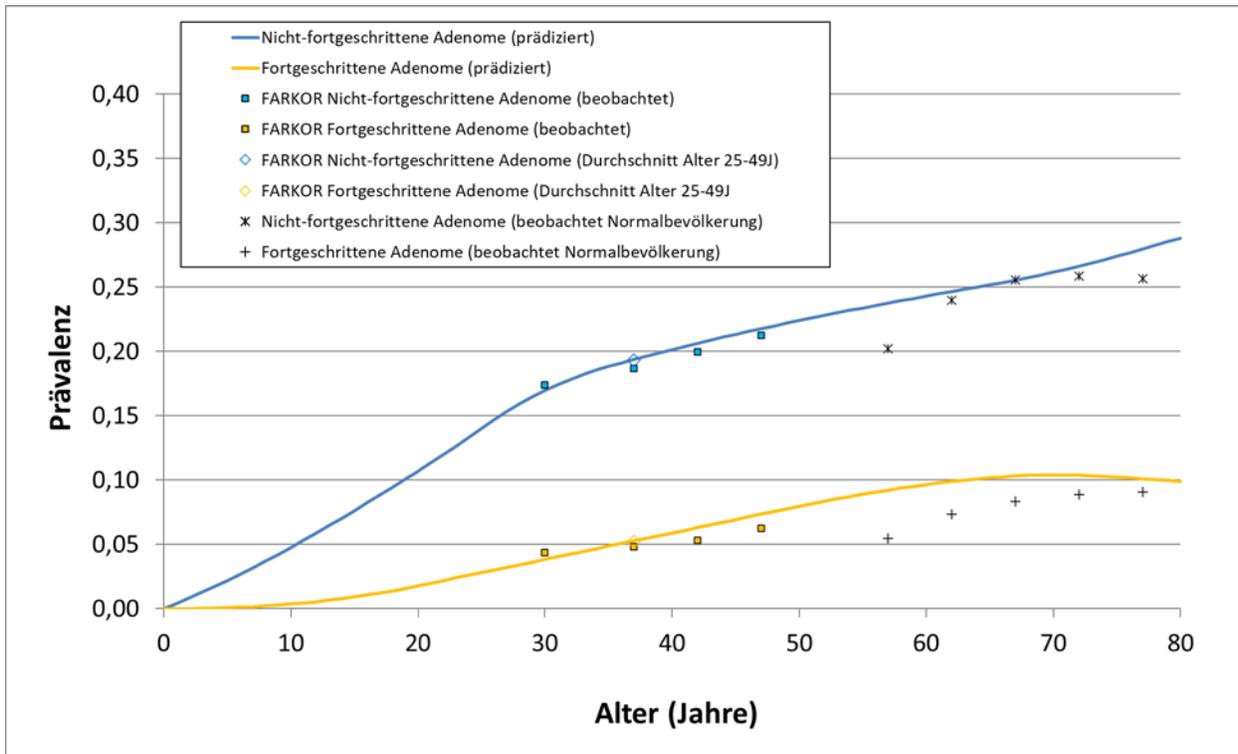


Abbildung 2 Altersspezifische Prävalenz von Adenomen und fortgeschrittenen Adenomen

Modell-prädizierte Fälle im Vergleich zu beobachteten Fällen in der FARKOR Pilotstudie (17) in Personen mit positiver Familienanamnese in der Altersgruppe 25- bis 49-Jahre (Kalibrierung) sowie im Vergleich zu beobachteten Fällen in der Normalbevölkerung in der Altersgruppe 50- bis 79-Jahre in Deutschland (Validierung) (38).

In Abbildung 3 sind die Ergebnisse der Modell-Kalibrierung für die Inzidenz des Kolorektalkarzinoms in der Strategie „Kein Screening“ im Vergleich zur altersspezifischen beobachteten Inzidenz vor Einführung des Darmkrebsfrüherkennungsprogramms (Daten aus dem Jahr 2001) in Deutschland (19) dargestellt. Es ergab sich eine gute Übereinstimmung zwischen den modellierten und den tatsächlich beobachteten Daten.

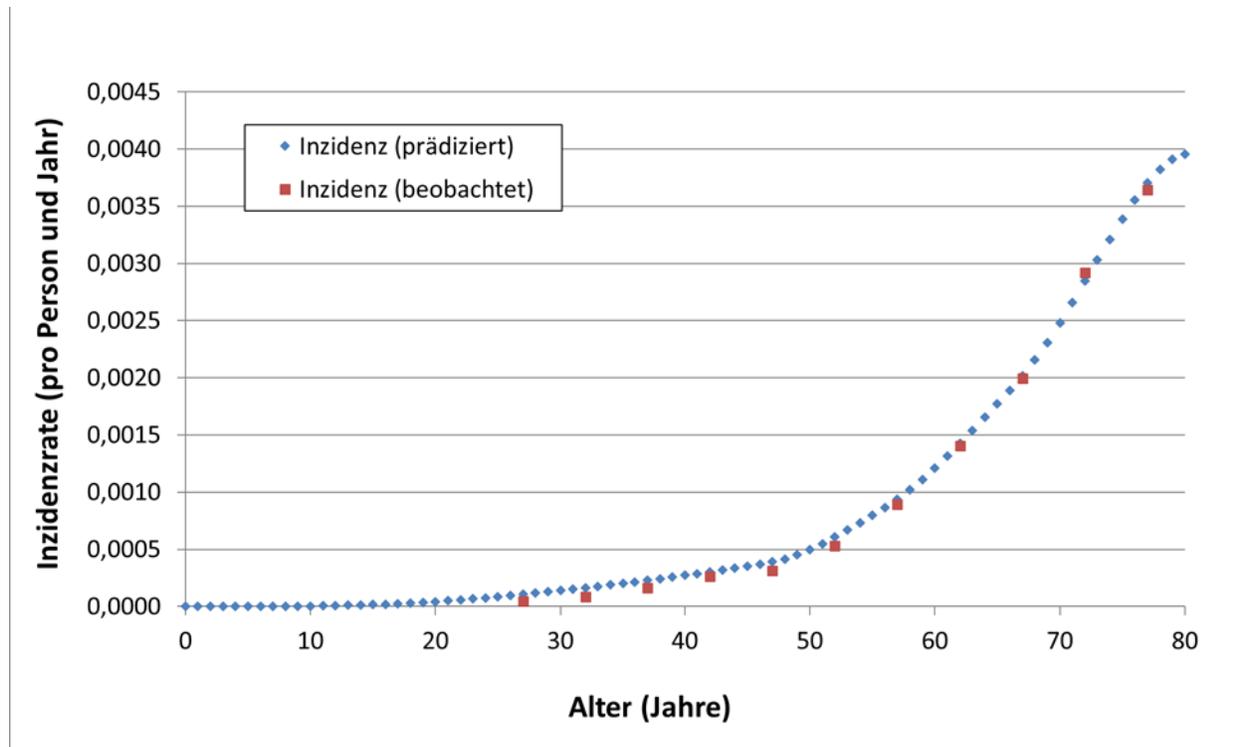


Abbildung 3 Altersspezifische Inzidenz des Kolorektalkarzinoms

Modell-prädizierte Neuerkrankungen in der Strategie „Kein Screening“ im Vergleich zu beobachteten Neuerkrankungsfällen pro Person und Jahr (PJ) vor der Einführung des Darmkrebsfrüherkennungsprogramms in Deutschland aus dem Jahr 2001 (19).

In Abbildung 4 sind die Ergebnisse der Modell-Kalibrierung für die Stadienverteilung der initial diagnostizierten Kolorektalkarzinome in der Strategie „Kein Screening“ im Vergleich zur beobachteten Stadienverteilung vor Einführung des Darmkrebsfrüherkennungsprogramms (Daten aus dem Jahr 2001) in Deutschland dargestellt. Es ergab sich eine gute Übereinstimmung zwischen den modellierten und den tatsächlich beobachteten Daten.

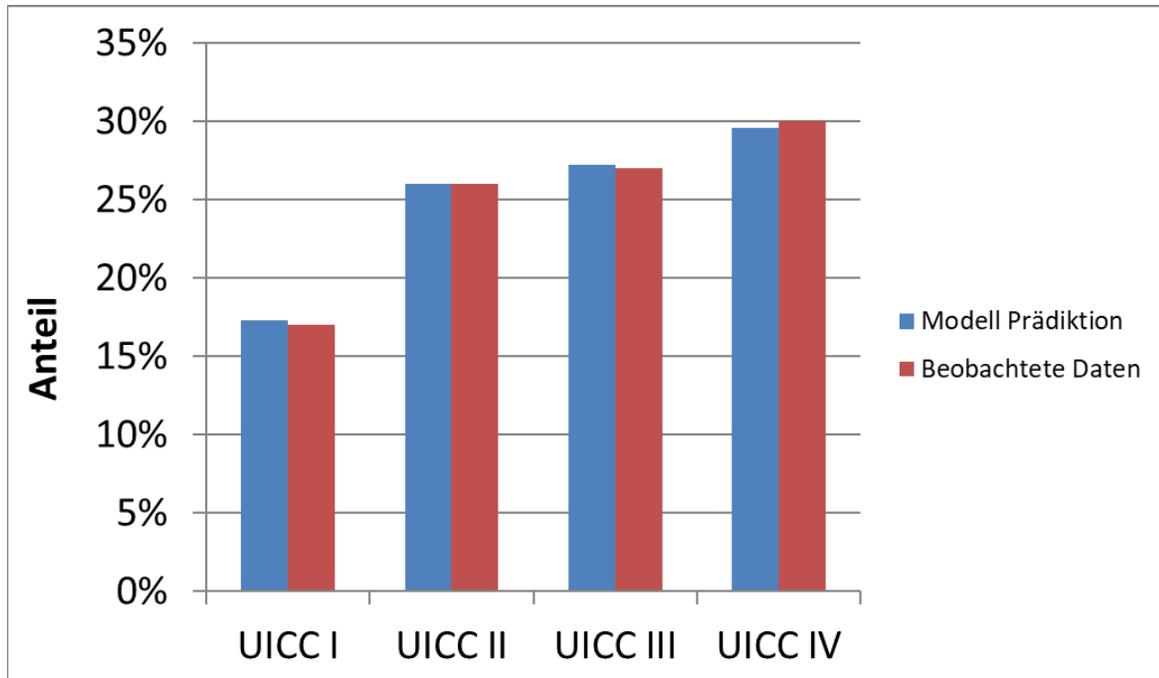


Abbildung 4 Stadienverteilung der entdeckten Kolorektalkarzinome

UICC - Union for International Cancer Control Classification.

Stadienverteilung der Modell-prädizierten diagnostizierten Kolorektalkarzinome in der Strategie „Kein Screening“ im Vergleich zu beobachteten Neuerkrankungsfällen pro Jahr vor der Einführung des Darmkrebsfrüherkennungsprogramms in Deutschland (25).

3.2. Ergebnisse der Validierung

In Tabelle 7 werden die vom Modell prädizierten Werte für das Lebenszeitrisiko an KRK zu erkranken und zu versterben als auch das mittlere Erkrankungsalter und das mittlere Sterbealter sowie die Stadienverteilung der entdeckten Karzinome in den Referenzstrategien iFOBT alle 2 Jahre ab Alter 55-65 Jahre (jährlich im Alter 50-54J) und Koloskopie alle 10 Jahre im Alter von 55-65 Jahre in einer externen Validierung den beobachteten Daten in Deutschland nach Einführung der Darmkrebsfrüherkennung (Daten aus dem Jahr 2014-2016) gegenübergestellt (25). Für die Teilnehmeraten wurden die berichteten durchschnittlichen Teilnehmeraten (26,5% für Koloskopie und 14,5% für iFOBT) aus dem Evaluationsbericht für das Darmkrebsfrüherkennungsprogramm aus den Jahren 2009 bis 2018 (26) entnommen.

Tabelle 7 Ergebnisse der externen Validierung

	Modell prädizierte Daten		Beobachtete Daten (Jahr 2014-2016)	Referenz
	iFOBT ¹	Koloskopie ²	iFOBT/Koloskopie	
Lebenszeitrisiko KRK	0,054	0,045	0,062	Cardoso et al. 2021(25)
Lebenszeit KRK-Sterberisiko	0,028	0,024	0,025	
Mittleres Erkrankungsalter (Jahre)	61,5	68,5	71,6	
Mittleres Sterbealter (Jahre)	67,5	71,5	76,1	
Stadienverteilung (%)				
UICC I	19	19	19	
UICC II	27	27	26	
UICC III	26	26	28	
UICC IV	28	28	27	

iFOBT: immunologischer fäkaler Okkultbluttest, UICC: Union for International Cancer Control Classification.

¹ modelliert mit durchschnittlicher Screeningteilnahmerate 14,5%

² modelliert mit durchschnittlicher Screeningteilnahmerate 26,5%

3.3. Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Evaluation

3.3.1. Basisfallanalysen

Die Basisfallanalysen wurden unter der Annahme einer vollständigen Screeningteilnahme und Compliance bei Abklärung von positiven Befunden durchgeführt.

3.3.1.1. Lebenszeitrisiko fortgeschrittene Adenome, KRK-Fälle und KRK-Todesfälle

Tabelle 8 zeigt die Ergebnisse der Basisfallanalyse für die vom Modell prädizierten Lebenszeitrisiken für diagnostizierte fortgeschrittene Adenome, Kolorektalkarzinome und Todesfälle durch Kolorektalkarzinome, die für die verschiedenen evaluierten Screeningstrategien zu erwarten sind.

Im Vergleich zu keinem Screening kann das Lebenszeitrisiko für KRK mit dem aktuellen Koloskopie-Screening bei einer 100%igen Teilnahmerate der screeningberechtigten Frauen und Männer von 7,28% im Durchschnitt auf 1,14-1,69% gesenkt werden. Mit einem Koloskopie-Screening bereits vor dem 50igsten Lebensjahr kann dieses Lebenszeitrisiko je nach Alter bei Beginn weiter auf 0,44-0,99% gesenkt werden. Dasselbe Bild ergibt sich für das Lebenszeitrisiko an Kolorektalkarzinomen zu versterben (0,18-0,50% je nach Alter bei Beginn des Screenings vor dem 50sten Lebensjahr vs. 0,60-0,87% im aktuellen Koloskopie-Screening). Die aktuelle iFOBT-Screeningstrategie senkt das Lebenszeitrisiko für KRK auf 1,73-2,14% und das Lebenszeitrisiko an Kolorektalkarzinomen zu versterben auf 0,71-0,94%. Mit einem iFOBT-Screening mit Beginn vor dem 50sten Lebensjahr kann dieses Lebenszeitrisiko für KRK je nach Alter bei Screeningstart weiter auf 0,99-2,05% gesenkt werden, und das KRK-Sterberisiko kann auf 0,39-0,87% gesenkt werden. Das Koloskopie-Screening kann das KRK-Risiko demnach deutlicher reduzieren als ein Screening mit iFOBT, obgleich das Screeningintervall 5-10-fach länger ist.

Tabelle 8 Basisfallanalyse: Prädizierte Lebenszeitriskien für diagnostizierte fortgeschrittene Adenome, Kolorektalkarzinome und Todesfälle durch Kolorektalkarzinome

Strategie	Lebenszeitrisiko: diagnostizierte fortgeschrittene Adenome* (%)	Lebenszeitrisiko: diagnostizierte Kolorektal- karzinome (%)	Lebenszeitrisiko: Tod durch Kolorektal- karzinome (%)
Kein Screening	-	7,28	3,74
Koloskopie: (Alter, Screeningintervall)			
55-65J, 10J (Ref. 1)	8,91	1,69	0,87
50-70J, 10J (Ref. 2)	8,63	1,14	0,60
45-65J, 10J	7,81	0,99	0,50
45-75J, 10J	8,05	0,81	0,42
40-70J, 10J	7,17	0,68	0,34
35-65J, 10J	6,26	0,65	0,30
35-75J, 10J	6,48	0,48	0,22
30-70J, 10J	5,60	0,44	0,18
iFOBT: (Alter, Screeningintervall)			
50-54J, 1J; bis 65J, 2J (Ref. 3)	8,66	2,14	0,94
50-54J, 1J; bis 75J, 2J (Ref. 4)	9,54	1,73	0,71
45-65J, 2J	8,54	2,05	0,87
45-75J, 2J	9,46	1,63	0,63
40-70J, 2J	8,74	1,53	0,60
35-65J, 2J	7,88	1,56	0,63
35-75J, 2J	8,56	1,24	0,45
30-70J, 2J	7,70	1,26	0,48
45-54J, 1J; 55-65J, 2J	8,42	1,64	0,73
45-54J, 1J; 55-75J, 2J	9,04	1,34	0,57
40-54J, 1J; 55-65J, 2J	7,82	1,39	0,61
40-54J, 1J; 55-75J, 2J	8,31	1,15	0,48
35-54J, 1J; 55-65J, 2J	7,09	1,26	0,54
35-54J, 1J; 55-75J, 2J	7,53	1,04	0,42
30-54J, 1J; 55-65J, 2J	6,31	1,20	0,50
30-54J, 1J; 55-75J, 2J	6,73	0,99	0,39

iFOBT: immunologischer fäkaler Okkultbluttest, Ref.: Referenzstrategie.

3.3.1.2. Lebenserwartung

Tabelle 9 berichtet für jede der untersuchten Screeningstrategien die durchschnittliche Restlebenserwartung für eine Kohorte von 25-jährigen Frauen und Männern, die regelmäßig am Screening teilnehmen (100% Teilnahmerate). Die Strategien sind nach aufsteigender Restlebenserwartung sortiert. Die niedrigste Restlebenserwartung ist im iFOBT-Screening mit der Referenzstrategie „jährlicher iFOBT im Alter von 50 bis 54 Jahren und zweijährlicher iFOBT im Alter von 55 bis 65 Jahren“. Die höchste Restlebenserwartung erzielt ein iFOBT-Screening im Alter von 30 bis 75 Jahren mit einem jährlichen Screeningintervall im jüngeren Alter unter 55 Jahren und einem zweijährlichen Intervall ab 55 Jahre. Im Vergleich zur jeweiligen aktuellen Referenzstrategie können im Durchschnitt 131 Lebensjahre (47.900 Lebenstage) pro 1.000 Personen durch eine Umstellung auf diese Screeningstrategie gewonnen werden. Im Koloskopie-Screening ist die niedrigste Restlebenserwartung mit der Referenzstrategie einer 10-jährlichen Koloskopie im Alter von 55 bis 65 Jahre und die höchste Restlebenserwartung mit einer Koloskopie alle 10 Jahre ab einem Alter von 30 Jahren bis zu einem Alter von 70 Jahren zu erzielen. Im Vergleich zur aktuellen Referenzstrategie ist ein Zugewinn von durchschnittlich 135

Lebensjahren (48.300 Lebenstage) pro 1.000 Personen durch eine Umstellung auf diese Screeningstrategie zu erzielen.

Tabelle 9 Basisfallanalyse: Absolute Restlebenserwartung in Lebensjahre (LJ) und gewonnene Lebensjahre (GLJ) im Vergleich zu keinem Screening (gerundet)

Strategie	Absolute Restlebens- erwartung* pro 1.000 Personen (Jahre)	Gewonnene Lebensjahre pro 1.000 Personen Screening vs. Kein Screening
Kein Screening	55.889	---
Koloskopie Screening: (Screeningintervall, Alter)		
<i>Ref 1: 10J, 55-65J</i>	56.357	468
<i>Ref 2: 10J, 50-70J</i>	56.419	530
10J, 45-65J	56.455	567
10J, 45-75J	56.464	575
10J, 40-70J	56.497	609
10J, 35-65J	56.523	635
10J, 35-75J	56.531	643
10J, 30-70J	56.554	665
iFOBT Screening: (Screeningintervall, Alter)		
<i>Ref 3: 1J, 50-54J; 2J, 55-65J</i>	56.371	482
<i>Ref 4: 2J, 55-75; 1J, 50-54J</i>	56.402	513
2J, 45-65J	56.398	509
2J, 45-75J	56.430	542
2J, 40-70J	56.457	569
2J, 35-65J	56.474	585
2J, 35-75J	56.498	609
2J, 30-70J	56.513	624
1J, 45-54J; 2J, 55-65J	56.426	537
1J, 45-54J; 2J, 55-75J	56.447	559
1J, 40-54J; 2J, 55-65J	56.465	576
1J, 40-54J; 2J, 55-75J	56.483	594
1J, 35-54J; 2J, 55-65J	56.495	607
1J, 35-54J; 2J, 55-75J	56.511	623
1J, 30-54J; 2J, 55-65J	56.518	629
1J, 30-54J; 2J, 55-75J	56.533	644

iFOBT: immunologischer fäkaler Okkultbluttest, J: Jahre, Ref: Referenzstrategie. *Nach dem 25. Lebensjahr.

3.3.1.3. Schaden- und Nutzenparameter

3.3.1.3.1. Ereignishäufigkeiten

Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse der Basisfallanalyse im Hinblick auf die durchschnittlichen medizinischen Ereignishäufigkeiten für selektierte Nutzen- und Schadensparameter, die für die verschiedenen evaluierten Screeningstrategien zu erwarten sind.

Akronym: FARKOR

Förderkennzeichen: 01NVF17026

Die Gesamtanzahl an Screeninguntersuchungen ist daher beim 10-jährigen Koloskopie-Screening deutlich (Faktor 3,8-4,4) geringer im Vergleich zum zweijährigen iFOBT-Screening. Die durchschnittliche Gesamtanzahl positiver Testbefunde lag je nach Strategie bei 240-370 pro 1.000 Personen bei den untersuchten Koloskopie-Screeningstrategien und bei 740-1.930 Befunde pro 1.000 Personen jeweils über deren Lebenszeit. Die durchschnittliche falsch-positive Testbefundrate im iFOBT-Screening lag je nach Strategie bei 430-1.500 Befunde pro 1.000 Personen über deren Lebenszeit. Die Anzahl von zusätzlichen Koloskopien im Vergleich zu keinem Screening und die Anzahl damit assoziierten schweren Komplikationen lag im 10-jährigen Koloskopie-Screening um ca. 4-fach höher als im zweijährigen iFOBT-Screening. Um einen KRK-bedingten Todesfall zu verhindern (NNS), müssen im Koloskopie-Screening bei Beginn vor dem 50igsten Lebensjahr 28-31 Personen und bei Beginn ab einem Alter von 50 oder 55 Jahren 32 oder 35 Personen gescreent werden. Diese NNS ist im iFOBT-Screening 33 oder 36 bei einem Alter zu Beginn des Screenings mit 50 Jahren. Bei einem Screeningbeginn vor dem 50igsten Lebensjahr liegt die NNS je nach Strategie bei 30-35 Personen pro verhinderten KRK-Todesfall.

Tabelle 10 Basisfallanalyse: Prädizierte Ereignishäufigkeiten für verschiedene Nutzen- und Schadensparameter pro 1.000 Personen für die evaluierten Screeningstrategien im Vergleich zu keinem Screening

Screeningstrategie	Verhinderte KRK-Fälle pro 1.000 Personen (n)	Verhinderte KRK- Todesfälle pro 1.000 Personen (n)	Screening- unter- suchungen pro 1.000 Personen (n)	Zusätzliche Kolos- kopien pro 1.000 Personen (n)	Positive Screening- befunde pro 1.000 Personen (n)	Falsch-pos. Screening- befunde pro 1.000 Personen (n)	Zusätzliche schwere Komplikationen pro 1.000 Personen (n)	NNS pro verhinderten KRK- Todesfall (n)
Koloskopie: (Alter, Screeningintervall)								
55-65J, 10J (Ref. 1)	55,8	28,7	1.581	1.748	239	0	0,7	35
50-70J, 10J (Ref. 2)	61,3	31,4	2.197	2.618	288	0	1,0	32
45-65J, 10J	62,9	32,4	2.310	2.725	285	0	1,1	31
45-75J, 10J	64,7	33,1	2.776	3.446	331	0	1,4	30
40-70J, 10J	65,9	34,0	2.941	3.605	328	0	1,4	29
35-65J, 10J	66,3	34,4	3.076	3.716	321	0	1,5	29
35-75J, 10J	68,0	35,2	3.541	4.439	367	0	1,8	28
30-70J, 10J	68,4	35,5	3.734	4.601	360	0	1,8	28
iFOBT: (Alter, Screeningintervall)								
50-54J, 1J; bis 65J, 2J (Ref. 3)	51,4	28,0	8.743	680	736	430	0,3	36
50-54J, 1J; bis 75J, 2J (Ref. 4)	55,5	30,2	11.553	882	944	577	0,4	33
45-65J, 2J	52,3	28,7	8.841	684	742	436	0,3	35
45-75J, 2J	56,5	31,1	11.660	888	951	583	0,4	32
40-70J, 2J	57,5	31,4	12.304	924	986	628	0,4	32
35-65J, 2J	57,2	31,1	12.820	951	1.011	667	0,4	32
35-75J, 2J	60,4	32,8	15.571	1.145	1.210	814	0,5	30
30-70J, 2J	60,1	32,6	16.323	1.188	1.251	869	0,5	31
45-54J, 1J; 55-65J, 2J	56,4	30,1	12.504	934	993	647	0,4	33
45-54J, 1J; 55-75J, 2J	59,3	31,7	15.233	1.125	1.189	793	0,5	32
40-54J, 1J; 55-65J, 2J	58,9	31,3	16.284	1.182	1.243	872	0,5	32
40-54J, 1J; 55-75J, 2J	61,3	32,6	18.971	1.368	1.432	1.019	0,5	31
35-54J, 1J; 55-65J, 2J	60,2	32,0	20.133	1.430	1.492	1.107	0,6	31
35-54J, 1J; 55-75J, 2J	62,4	33,2	22.798	1.613	1.678	1.253	0,6	30
30-54J, 1J; 55-65J, 2J	60,8	32,4	24.086	1.685	1.747	1.352	0,7	31
30-54J, 1J; 55-75J, 2J	62,8	33,5	26.739	1.866	1.931	1.499	0,7	30

Diagn.: diagnostiziert, iFOBT: immunologischer fäkaler Okkultbluttest, J: Jahre, KRK: Kolorektales Karzinom, NNS: Number-Needed-to-Screen, Ref.: Referenzstrategie. *im Screening entdeckte Fälle.

3.3.1.3.2.Schaden-Nutzen Verhältnisse

In den folgenden Abbildungen werden Nutzen und Schaden gegenübergestellt und das inkrementelle Schaden-Nutzen Verhältnis (ISNV) berichtet.

In Abbildung 5 werden für die iFOBT-Screeningstrategien die zusätzlichen schweren Komplikationen (die mit einem Krankenhausaufenthalt verbunden sind) pro 1.000 Personen im Vergleich zu keinem Screening dem Nutzen hinsichtlich der gewonnenen Lebensjahre pro 1.000 Personen im Vergleich zu keinem Screening gegenübergestellt. Es liegen nur vier der Screeningstrategien auf der Effizienzgrenze. Ein Screening mit einem iFOBT alle zwei Jahre im Alter von 1) 45-65 Jahren, 2) 35-65 Jahren oder 3) 30-70 Jahren oder 4) jährlicher iFOBT im Alter 30-54 Jahre und alle zwei Jahre im Alter 55-75 Jahre. Das ISNV für ein zweijährliches iFOBT-Screening im Alter von 45-65 Jahre im Vergleich zu keinem Screening liegt bei 0,0005 schwere Komplikationen pro gewonnenes Lebensjahr. Im Vergleich zum zweijährlichen iFOBT im Alter 45-65 Jahre müssen bei einem früheren Beginn mit 35 Jahren 0,0014 schwere Komplikationen pro gewonnenes Lebensjahr akzeptiert werden. Im Vergleich dazu liegt das ISNV bei einem zweijährlichen iFOBT im Alter 30-70 Jahre bei zusätzlich 0,0024 schwere Komplikationen pro gewonnenes Lebensjahr. Im Vergleich dazu würde ein jährliches iFOBT-Screening im Alter von 30 bis 54 Jahren und zweijährlich von 55 bis 75 Jahren ein inkrementelles Schaden-Nutzen Verhältnis von 0,0135 schweren Komplikationen pro zusätzlich gewonnenes Lebensjahr bedingen.

In Abbildung 6 werden für die iFOBT-Screeningstrategien die Gesamtanzahl Screeningtests pro 1.000 Personen, dem Nutzen hinsichtlich der gewonnenen Lebensjahre pro 1.000 Personen im Vergleich zu keinem Screening gegenübergestellt. Es liegen dieselben vier Screeningstrategien auf der Effizienzgrenze. Ein Screening mit einem iFOBT alle zwei Jahre im Alter von 1) 45-65 Jahren, 2) 35-65 Jahren oder 3) 30-70 Jahren oder 4) jährlicher iFOBT im Alter 30-54 Jahre und alle zwei Jahre im Alter 55-75 Jahre. Im Vergleich zu keinem Screening liegt das ISNV eines zweijährlichen iFOBT im Alter 45-65 Jahre bei 17 Screeningtests pro gewonnenes Lebensjahr. Im Vergleich dazu müssen bei einem früheren Beginn mit 35 Jahren 53 Screeningtests pro gewonnenes Lebensjahr akzeptiert werden. Bei einem zweijährlichen iFOBT im Alter 30-70 Jahre sind zusätzlich 89 Screeningtests pro gewonnenes Lebensjahr im Vergleich zum zweijährlichen iFOBT im Alter 35-65 zu erwarten. Im Vergleich dazu würde ein jährliches iFOBT-Screening im Alter von 30 bis 54 Jahren und zweijährlich von 55 bis 75 Jahren ein ISNV von 519 Screeningtests pro zusätzlich gewonnenes Lebensjahr bedingen.

In Abbildung 7 werden für die iFOBT-Screeningstrategien die Gesamtanzahl an positiven Testbefunden (einschließlich falsch-positiver Befunde) pro 1.000 Personen, die eventuell mit psychologischem Schaden assoziiert sein könnten, dem medizinischen Nutzen hinsichtlich der gewonnenen Lebensjahre pro 1.000 Personen im Vergleich zu keinem Screening gegenübergestellt. Es zeigt sich ein ähnliches Bild. Auf der Effizienzgrenze liegen dieselben Strategien mit einem iFOBT alle zwei Jahre im Alter von 1) 45-65 Jahren, 2) 35-65 Jahren oder 3) 30-70 Jahren und 4) iFOBT jährlich im Alter 30-54 Jahre und alle zwei Jahre im Alter 55-75 Jahre. Das ISNV für iFOBT alle zwei Jahre im Alter von 45-65 Jahren im Vergleich zu keinem Screening ist 1,5 positive Befunde pro zusätzlich gewonnenes Lebensjahr. Im Vergleich dazu würden bei einem früheren Beginn mit Alter 35 Jahre 3,6 zusätzliche positive Befunde pro zusätzlich gewonnenes Lebensjahr in Kauf genommen werden müssen. Für ein Screening im Alter von 30-70 Jahren alle 2 Jahre ergibt sich demgegenüber ein ISNV von 6,1 positiven Testbefunden pro zusätzlich gewonnenes Lebensjahr und für einen jährlichen iFOBT im Alter von 30 bis 54 Jahren und zweijährlich von 55 bis 75 Jahren ein ISNV von 33,9 positiven Testbefunden pro zusätzlich gewonnenes Lebensjahr.

In Abbildung 8 werden für die iFOBT-Screeningstrategien die Anzahl zusätzlicher Koloskopien pro 1.000 Personen im Vergleich zu keinem Screening, dem medizinischen Nutzen hinsichtlich gewonnener Lebensjahre pro 1.000 Personen im Vergleich zu keinem Screening gegenübergestellt. Auf der Effizienzgrenze liegen dieselben Strategien mit einem iFOBT alle zwei Jahre im Alter von 1) 45-65 Jahren, 2) 35-65 Jahren oder 3) 30-70 Jahren und 4) iFOBT jährlich im Alter 30-54 Jahre und alle zwei Jahre im Alter 55-75 Jahre. Das ISNV eines zweijährlichen iFOBT-Screenings im Alter 45-65 Jahre liegt bei 1,3 zusätzlichen Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr im Vergleich zu keinem Screening. Bei einem zweijährlichen iFOBT Screening mit einem Screeningbeginn mit 35 Jahren anstelle von 45 Jahren muss mit 3,5 zusätzlichen Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr gerechnet werden. Wird das Screeningalter auf 30 bis 70 Jahre erweitert müssen 6,0 zusätzliche Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr in Kauf genommen werden. Bei einem jährlichen Screening im Alter zwischen 30 und 54 Jahren mit einem anschließenden zweijährlichen Screening im Alter zwischen 55 und 75 Jahren muss mit 33,8 zusätzlichen Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr gerechnet werden.

In Abbildung 9 sind für alle Koloskopie-Screeningstrategien die zusätzlichen schweren Komplikationen pro 1.000 Personen im Vergleich zu keinem Screening, die mit einem Krankenhausaufenthalt verbunden sind, dem Nutzen hinsichtlich der gewonnenen Lebensjahre pro 1.000 Personen im Vergleich zu keinem Screening gegenübergestellt. Auf der Effizienzgrenze liegen Koloskopie im Abstand von 10 Jahren 1) im Alter 55 bis 65 Jahre, 2) im Alter 45 bis 65 Jahre, 3) im Alter 35 bis 65 Jahre und 4) im Alter 30 bis 70 Jahre. Die aktuelle Referenzstrategie Koloskopie im Alter 55-65 Jahren hat im Vergleich zu keinem Screening ein ISNV von 0,001 schweren Komplikationen pro zusätzlich gewonnenes Lebensjahr. Die ISNV für eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter 45-65 Jahre im Vergleich zur Koloskopie im Alter 55-65 Jahren liegt bei 0,004 schweren Komplikationen pro zusätzlich gewonnenes Lebensjahr. Beginnt man bereits in einem Alter von 35 Jahren, muss man 0,006 zusätzliche schweren Komplikationen pro zusätzlich gewonnenes Lebensjahr in Kauf nehmen. Bei einer Koloskopie im Alter 30-70 Jahre im Abstand von 10 Jahren liegt das ISNV bei 0,012 zusätzlichen schweren Komplikationen pro zusätzlich gewonnenes Lebensjahr.

Abbildung 10 zeigt für alle Koloskopie-Screeningstrategien die Gesamtanzahl an durchgeführten Screeningtests pro 1.000 Personen verschiedener Koloskopie-Screeningstrategien dem Nutzen hinsichtlich der gewonnenen Lebensjahre pro 1.000 Personen gegenübergestellt. Auch hier zeigt sich ein ähnliches Muster. Auf der Effizienzgrenze liegen dieselben Strategien mit einer Koloskopie im Abstand von 10 Jahren 1) im Alter 55 bis 65 Jahre, 2) im Alter 45 bis 65 Jahre, 3) im Alter 35 bis 65 Jahre und 4) im Alter 30 bis 70 Jahre. Die ISNV für eine Koloskopie im Abstand von 10 Jahren im Alter 55 bis 65 Jahre im Vergleich zu keinem Screening liegt bei 3,4 Screeningtests pro gewonnenes Lebensjahr. Im Vergleich dazu liegt das ISNV einer Koloskopie im Abstand von 10 Jahren im Alter 45 bis 65 Jahre bei 7,4 Screeningtests pro zusätzlich gewonnenes Lebensjahr. Beginnt man im Vergleich dazu bereits im Alter von 35 Jahren, muss man 11,2 zusätzliche Screeningtests pro zusätzlich gewonnenes Lebensjahr in Kauf nehmen. Bei einer Koloskopie im Alter zwischen 30 und 70 Jahren im Abstand von 10 Jahren liegt das ISNV bei 21,5 Screeningtests pro zusätzlich gewonnenes Lebensjahr.

Abbildung 11 zeigt für alle Koloskopie-Screeningstrategien die Gesamtanzahl an positiven Testbefunden pro 1.000 Personen, die eventuell mit psychologischem Schaden assoziiert sein könnten, mit dem medizinischen Nutzen hinsichtlich der gewonnenen Lebensjahre pro 1.000 Personen im Vergleich zu keinem Screening gegenübergestellt. Auf der Effizienzgrenze liegen die Strategien mit einer Koloskopie im Abstand von 10 Jahren im Alter von 1) 45 bis 65 Jahre 2) 35 bis 65 Jahre und 3) im Alter von 30 bis 70 Jahre. Die ISNV für eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter

Akronym: FARKOR

Förderkennzeichen: 01NVF17026

von 45-65 Jahren im Vergleich zu keinem Screening liegt bei 0,5 positiven Befunden pro gewonnenes Lebensjahr. Die ISNV für eine Koloskopie alle 10 Jahre im Alter von 35-65 Jahren im Vergleich zu Koloskopie im Alter 45-65 Jahren liegt bei 0,5 positiven Befunden pro gewonnenes Lebensjahr. Eine Umstellung auf Koloskopie alle 10 Jahre im Alter 30-70 Jahre würde 1,3 zusätzliche positive Befunde pro gewonnenes Lebensjahr bedingen.

In Abbildung 12 sind für alle Koloskopie-Screeningstrategien die zusätzlichen Koloskopien pro 1.000 Personen, im Vergleich zu keinem Screening, dem Nutzen hinsichtlich der gewonnenen Lebensjahre pro 1.000 Personen im Vergleich zu keinem Screening gegenübergestellt. Auf der Effizienzgrenze liegen die Strategien mit einer Koloskopie im Abstand von 10 Jahren im Alter 1) 55 bis 65 Jahre, 2) 45 bis 65 Jahre, 3) 35 bis 65 Jahre und 4) 30 bis 70 Jahre. Das Screening mit einer Koloskopie im Alter von 55 bis 65 Jahren würde zusätzliche 3,7 zusätzliche Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr im Vergleich zu keinem Screening bedingen. Ein früherer Beginn des Screenings im Alter von 45 Jahren würde zusätzliche 9,9 Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr bedingen. Bei einem noch früheren Beginn im Alter von 35 Jahren ist mit zusätzlichen 14,55 Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr zu rechnen. Wird das Screeningalter auf 30 bis 70 Jahre erweitert, müssen knapp 29 zusätzliche Koloskopien pro gewonnenes Lebensjahr in Kauf genommen werden.

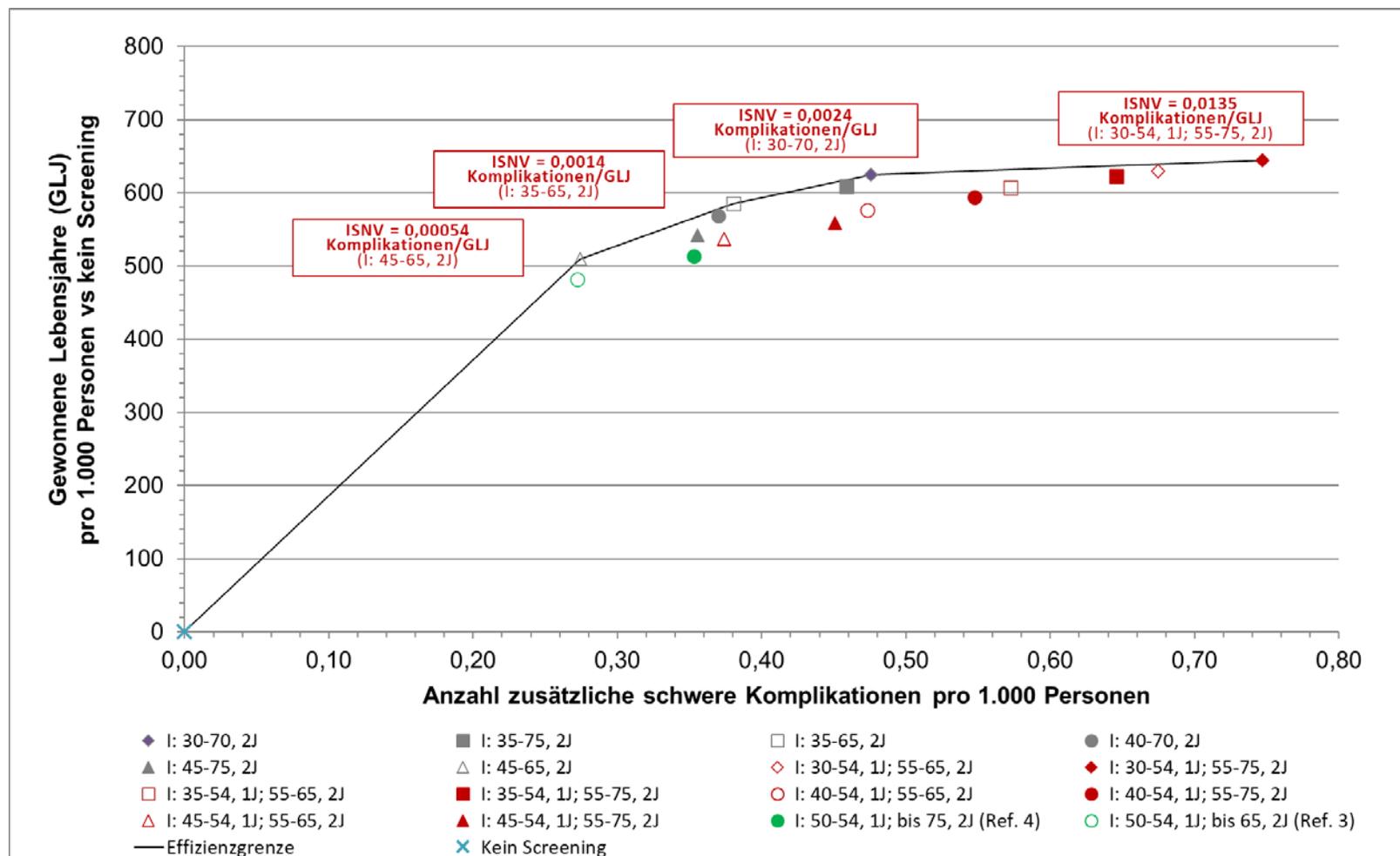


Abbildung 5 Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze: gewonnene Lebensjahre pro 1.000 Personen im Vergleich zur Gesamtanzahl zusätzlicher schwerer Komplikationen pro 1.000 Personen für verschiedene iFOBT-Screeningstrategien

I: iFOBT, J: Jahre, GLJ: gewonnenes Lebensjahr, ISNV: inkrementelles Schaden-Nutzen-Verhältnis

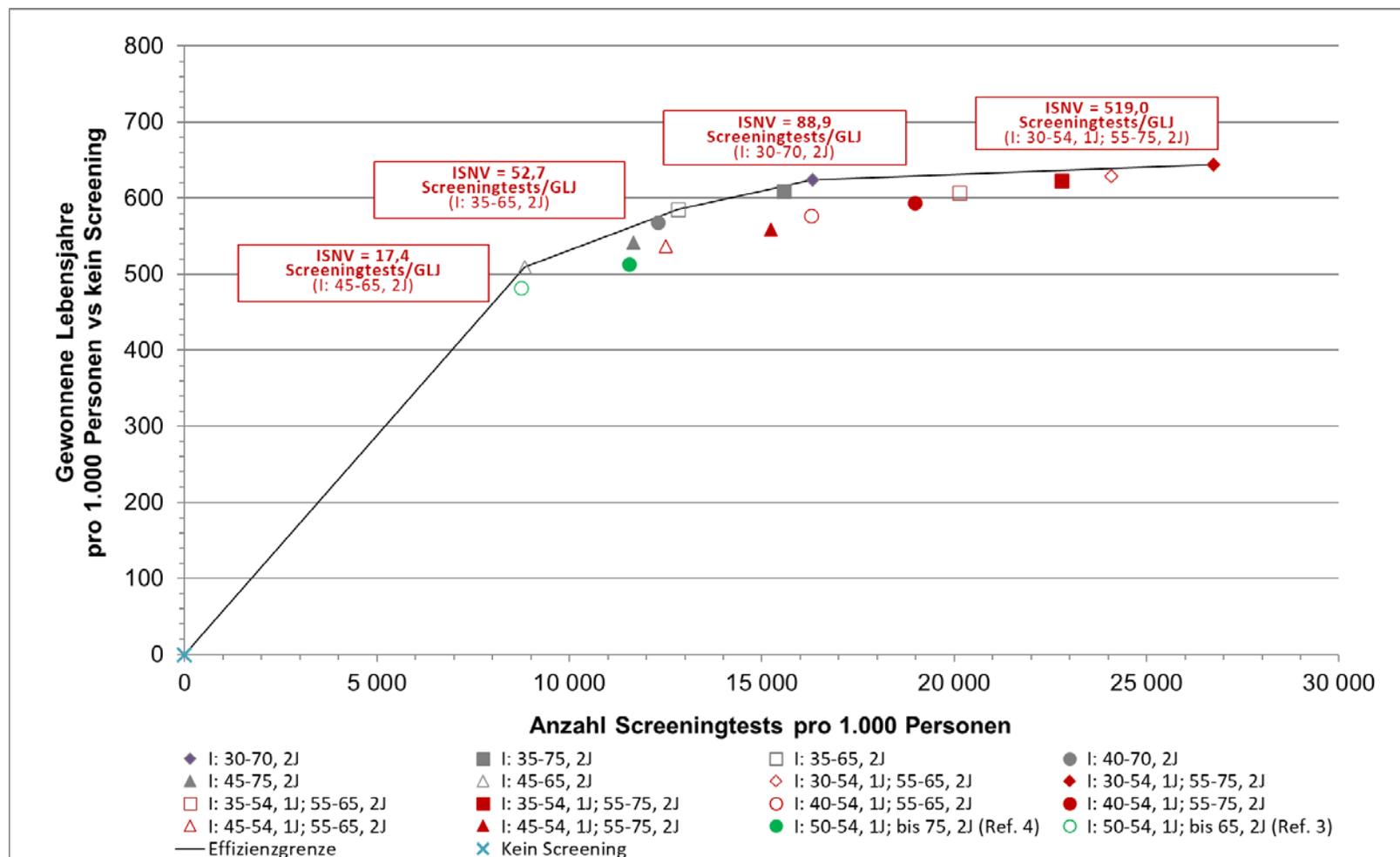


Abbildung 6 Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze: Gewonnene Lebensjahre pro 1.000 Personen im Vergleich zur Gesamtanzahl von Screeningtests pro 1.000 Personen für verschiedene iFOBT-Screeningstrategien

i: iFOBT, J: Jahre, GLJ: gewonnenes Lebensjahr, ISNV: inkrementelles Schaden-Nutzen-Verhältnis

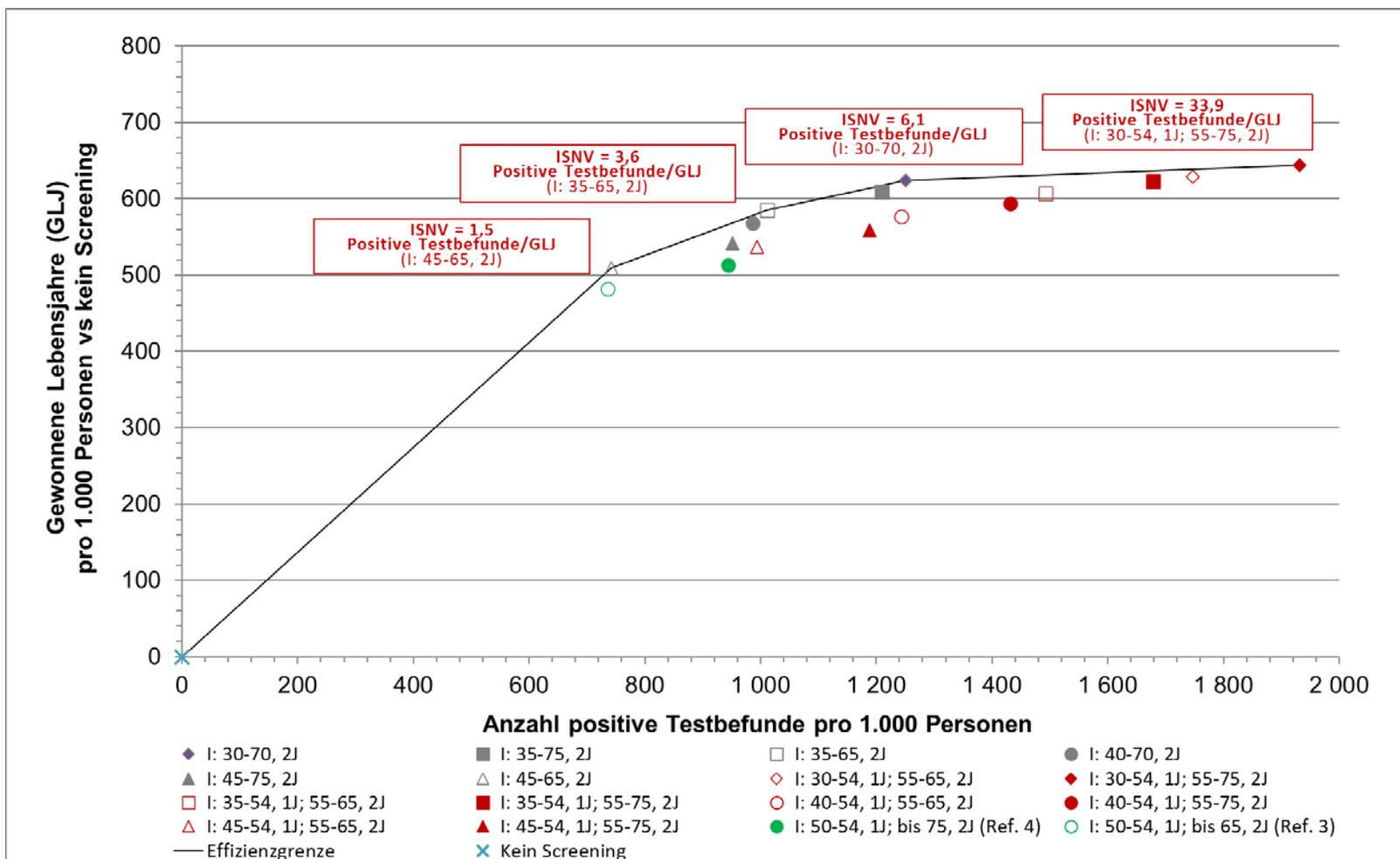


Abbildung 7 Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze: Gewonnene Lebensjahre pro 1.000 Personen im Vergleich zur Gesamtanzahl positiver Testbefunde pro 1.000 Personen verschiedener iFOBT-Screeningstrategien

I: iFOBT, J: Jahre, GLJ: gewonnenes Lebensjahr, ISNV: inkrementelles Schaden-Nutzen-Verhältnis

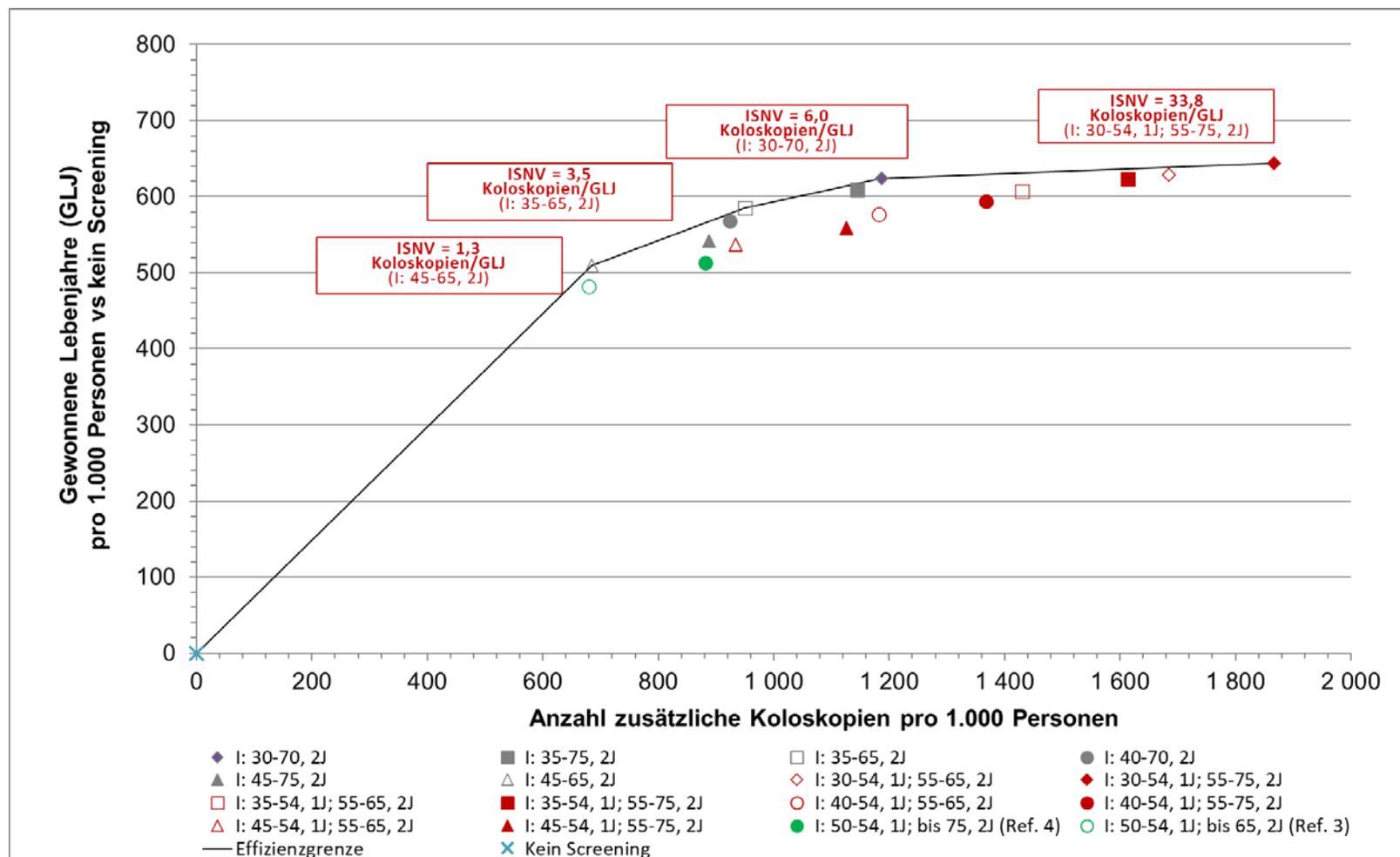


Abbildung 8 Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze: Gewonnene Lebensjahre pro 1.000 Personen im Vergleich zur Anzahl zusätzlicher Koloskopien pro 1.000 Personen verschiedener iFOBT-Screeningstrategien

I: iFOBT, J: Jahre, GLJ: gewonnenes Lebensjahr, ISNV: inkrementelles Schaden-Nutzen-Verhältnis

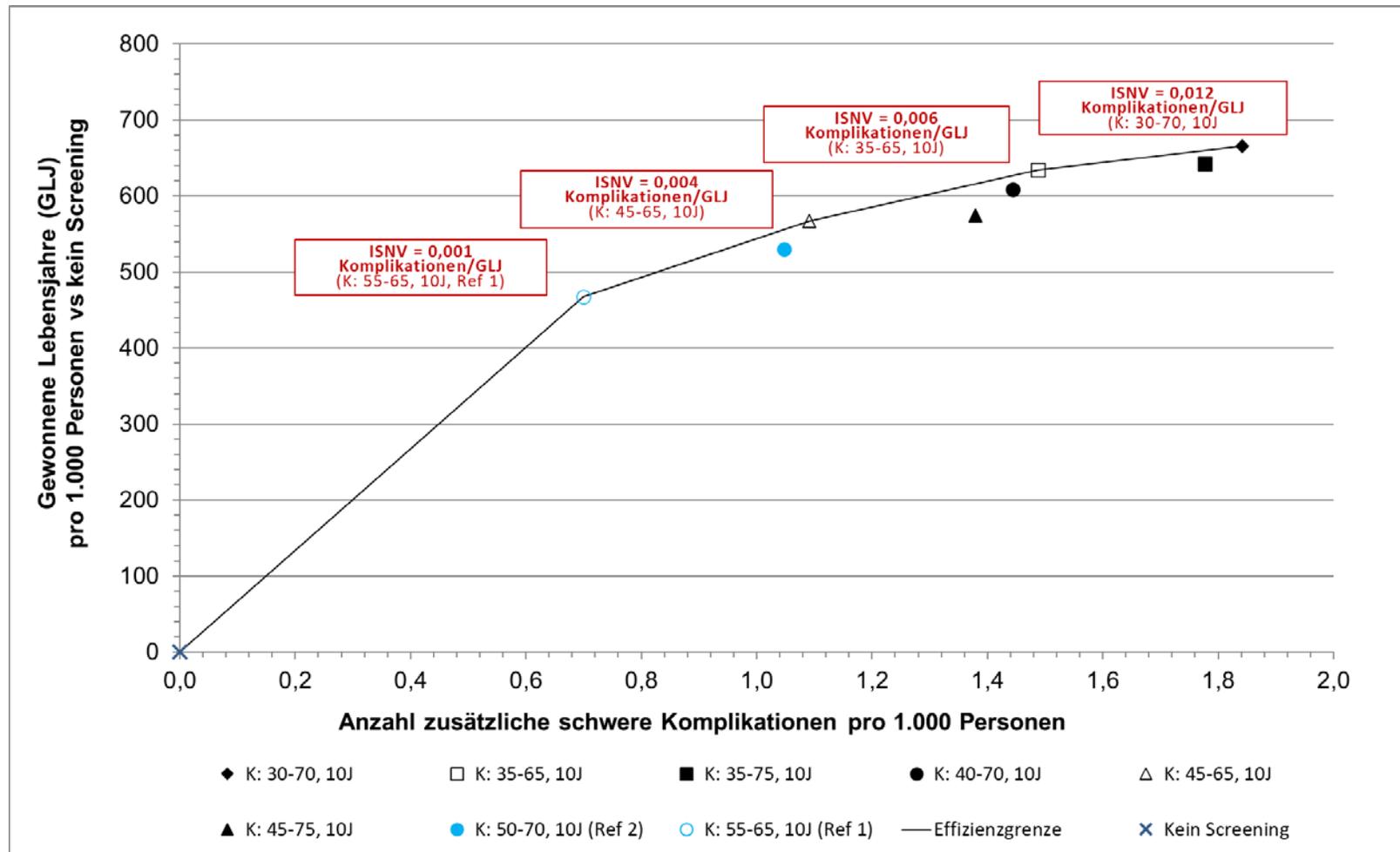


Abbildung 9 Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze: Gewonnene Lebensjahre pro 1.000 Personen im Vergleich zur Gesamtanzahl zusätzlicher schwerer Komplikationen pro 1.000 Personen verschiedener Koloskopie-Screeningstrategien
 K: Koloskopie, J: Jahre, GLJ: gewonnenes Lebensjahr, ISNV: inkrementelles Schaden-Nutzen-Verhältnis

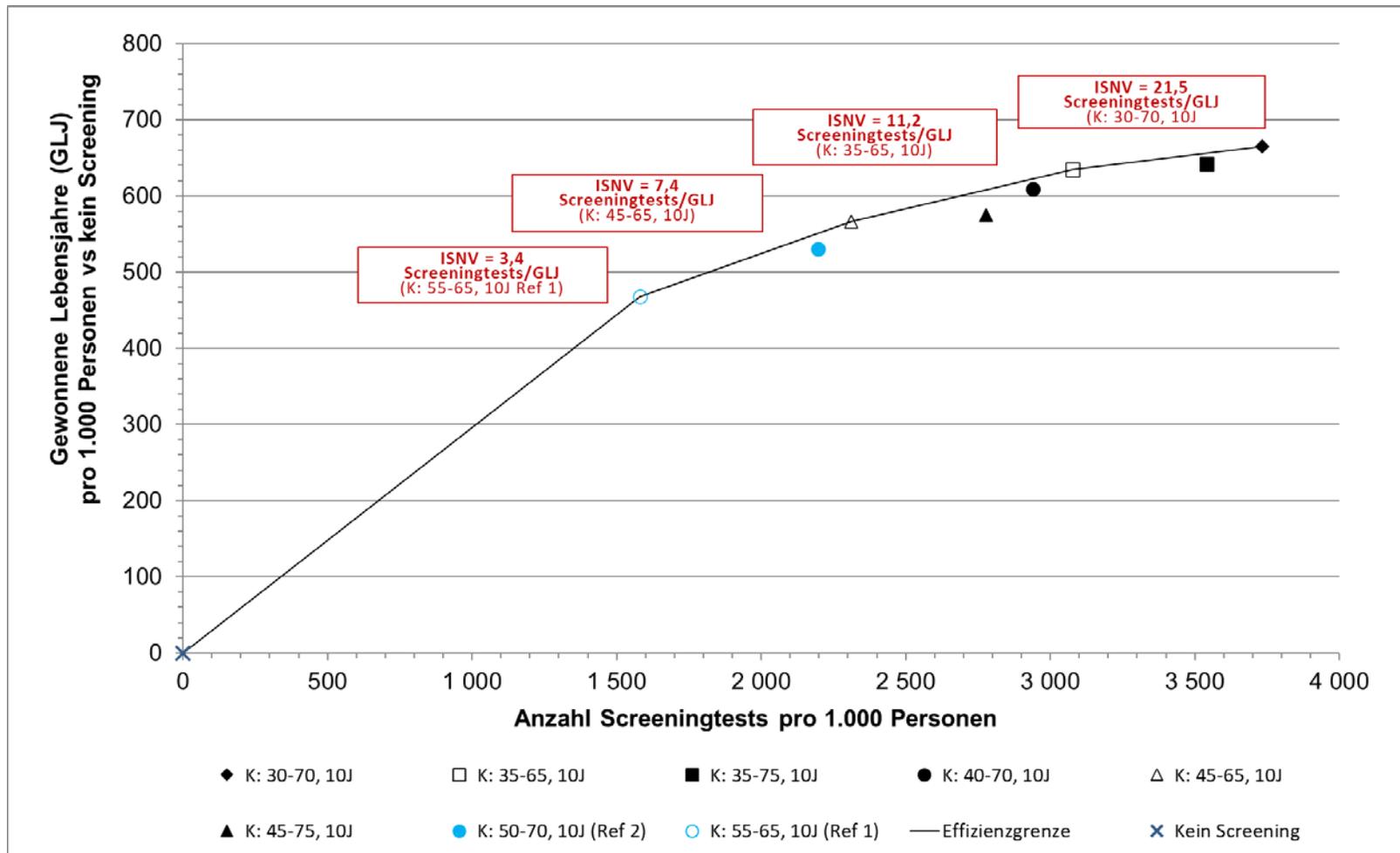


Abbildung 10 Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze: Gewonnene Lebensjahre pro 1.000 Personen im Vergleich zur Gesamtanzahl Screeningtests pro 1.000 Personen verschiedener Koloskopie-Screeningstrategien

K: Koloskopie, J: Jahre, GLJ: gewonnenes Lebensjahr, ISNV: inkrementelles Schaden-Nutzen-Verhältnis

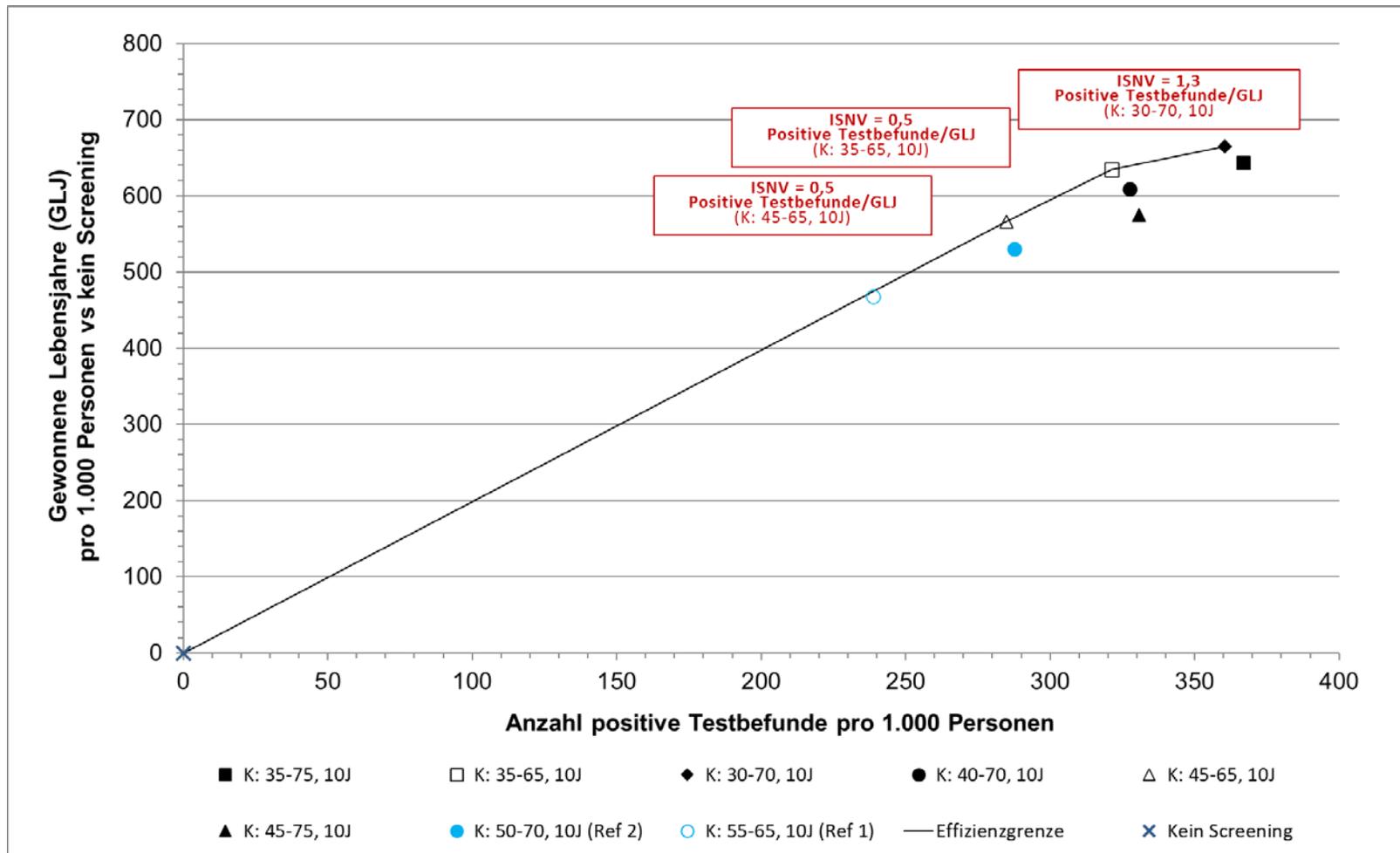


Abbildung 11 Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze: Gewonnene Lebensjahre pro 1.000 Personen im Vergleich zur Gesamtanzahl positiver Testbefunde pro 1.000 Personen verschiedener Koloskopie-Screeningstrategien

K: Koloskopie, J: Jahre, GLJ: gewonnenes Lebensjahr, ISNV: inkrementelles Schaden-Nutzen-Verhältnis

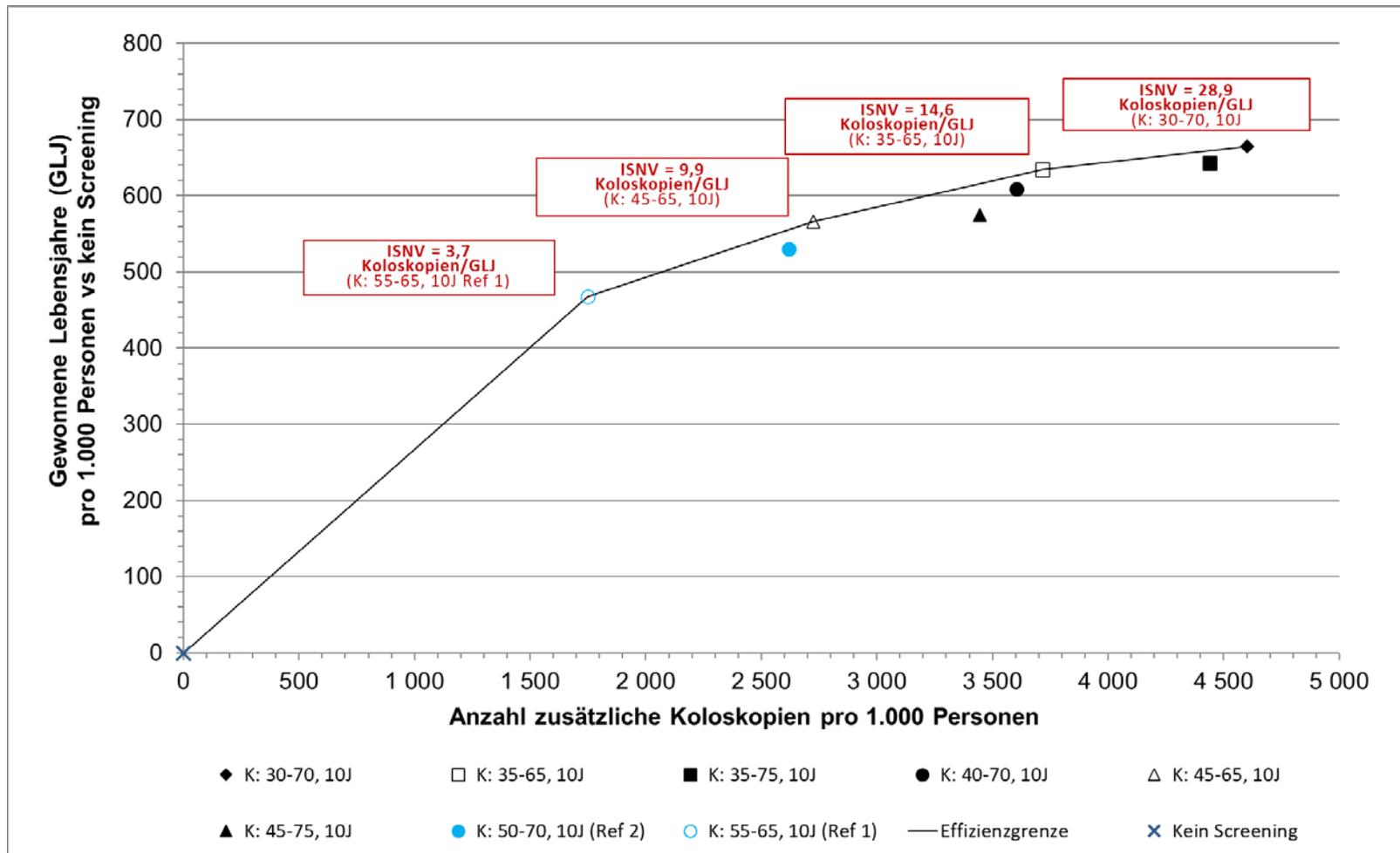


Abbildung 12 Schaden-Nutzen-Effizienzgrenze: Lebenserwartung im Vergleich zur Gesamtanzahl zusätzlicher Koloskopien pro 1.000 Personen verschiedener Koloskopie-Screeningstrategien

K: Koloskopie, J: Jahre, GLJ: gewonnenes Lebensjahr, ISNV: inkrementelles Schaden-Nutzen-Verhältnis

3.3.1.4. Kosten

Tabelle 11 zeigt die undiskontierten absoluten und inkrementellen Gesamtnettokosten für die verschiedenen iFOBT-Screeningstrategien nach aufsteigenden Kosten sortiert. Die Referenzstrategien mit iFOBT-Screening im Alter 50-65 Jahre (durchschnittlich 2.000 Euro pro Person) oder 50-75 Jahre (durchschnittlich 1.840 Euro pro Person) jeweils jährlich zwischen 50 und 54 Jahren und danach zweijährlich sowie die Strategie zweijährliches iFOBT-Screening im Alter von 45 bis 65 Jahren (durchschnittlich 1.970 Euro pro Person) sind die teuersten iFOBT-Screeningstrategien. Die niedrigsten Gesamtnettokosten erzielt das zweijährliche iFOBT-Screening im Alter von 35 bis 75 Jahren (durchschnittlich 1.560 Euro pro Person), gefolgt von einem zweijährlichen iFOBT-Screening im Alter von 30 bis 70 Jahren (durchschnittlich 1.590 Euro pro Person).

Tabelle 11 Basisfallanalyse: Undiskontierte absolute und inkrementelle Gesamtnettokosten der untersuchten iFOBT-Screeningstrategien

Strategie: iFOBT (Screeningintervall, Alter)	Kosten pro Person (Euro)	Inkrementelle Kosten pro Person ¹ (Euro)
2J, 35-75J	1.564	---
2J, 30-70J	1.592	28
1J, 40-54J; 2J, 55-75J	1.628	36
1J, 35-54J; 2J, 55-75J	1.663	35
1J, 45-54J; 2J, 55-75J	1.663	0,3
2J, 40-70J	1.679	15
2J, 35-65J	1.705	26
1J, 40-54J; 2J, 55-65J	1.711	6
1J, 35-54J; 2J, 55-65J	1.728	17
1J, 30-54J; 2J, 55-75J	1.749	21
2J, 45-75J	1.754	5
1J, 45-54J; 2J, 55-65J	1.782	28
1J, 30-54J; 2J, 55-65J	1.806	24
50-54J, 1J; bis 75J, 2J (Ref. 4)	1.839	33
2J, 45-65J	1.966	127
50-54J, 1J; bis 65J, 2J (Ref. 3)	2.040	74
Kein Screening	5.715	3.675

iFOBT: immunologischer fäkaler Okkultbluttest, J: Jahre, Ref: Referenzstrategie. ¹Differenz der nächsten teureren Strategie zur vorherigen Strategie.

Tabelle 12 zeigt die undiskontierten absoluten und inkrementellen Gesamtnettokosten für die verschiedenen Koloskopie-Screeningstrategien nach aufsteigenden Kosten sortiert. Die höchsten Gesamtnettokosten sind mit den Referenzstrategien mit einem Koloskopie-Screening alle 10 Jahre im Alter 50-65 Jahre (durchschnittlich 1.940 Euro pro Person) oder 50-70 Jahre (durchschnittlich 1.740 Euro pro Person) verbunden. Die niedrigsten Gesamtnettokosten erzielt das Koloskopie-Screening im Alter von 35 bis 65 Jahren (durchschnittlich 1.580 Euro pro Person) oder im Alter von 40 bis 70 Jahren (durchschnittlich 1.600 Euro pro Person).

Tabelle 12 Basisfallanalyse: Undiskontierte absolute und inkrementelle Gesamtnettokosten der untersuchten Koloskopie- Screeningstrategien

Strategie: Koloskopie (Screeningintervall, Alter)	Kosten pro Person (Euro)	Inkrementelle Kosten pro Person ¹ (Euro)
10J, Alter 35-65	1.580	
10J, Alter 40-70	1.606	26
10J, Alter 45-65	1.612	6
10J, Alter 30-70	1.649	37
10J, Alter 35-75	1.661	12
10J, Alter 45-75	1.690	29
Ref 2: Colonoscopy, 10J, Alter 50-70 (max. 3)	1.738	47
Ref 1: Colonoscopy, 10J, Alter 55-65 (max. 2)	1.942	204
Kein Screening	5.715	3.773

J: Jahre, Ref: Referenzstrategie. ¹Differenz der nächsten teureren Strategie zur vorherigen Strategie.

3.3.1.5. Kosteneffektivität

Tabelle 13 gibt die gesundheitsökonomischen Ergebnisse der Basisfallanalyse für alle untersuchten iFOBT-Strategien an. Es werden die diskontierten absoluten und inkrementellen Gesamtnettokosten (in Euro) und Effekte (in Lebensjahren) sowie das inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis (IKEV in Euro pro gewonnenes Lebensjahr) dargestellt. Die Abbildung 13 stellt die Kosten-Effektivitäts-Kurve für die untersuchten iFOBT-Screeningstrategien dar.

Aus den Ergebnissen dieser Basisfallanalyse ist ersichtlich, dass die Screening-Strategien 1) zweijährlicher iFOBT im Alter von 35 bis 75 Jahren, 2) zweijährlicher iFOBT im Alter von 30 bis 70, sowie 3) iFOBT im Alter von 30 bis 75 Jahren mit einem Screeningintervall von 1 Jahr im Alter unter 55 Jahren und danach zweijährlichem Screeningintervall im Vergleich zu allen anderen Strategien hinsichtlich ihres Kosteneffektivitätsverhältnisses überlegen sind. Diese Strategien liegen auf der Effizienzgrenzlinie. Alle anderen Screeningstrategien, die in der vorliegenden Analyse evaluiert wurden, inklusive die etablierte Screeningstrategie (Referenzstrategie), sind bei gleichem oder geringerem Nutzen teurer. Ein Screening im 2-Jahresintervall von 35 bis 75 Jahren würde diskontierte Kosten von 690 Euro und 27,23 diskontierte Lebensjahre erzielen. Mit einem Screening im 2-Jahresintervall von 30 bis 70 Jahren wird ein IKEV von 2.630 Euro pro gewonnenes Lebensjahr erzielt. Ein jährliches iFOBT-Screening im Alter von 30 bis 54 Jahren und darauffolgendes 2-jährliches Screening im Alter 55 bis 75 Jahre erzielt ein IKEV von 34.675 Euro pro gewonnenes Lebensjahr.

Tabelle 14 gibt die gesundheitsökonomischen Ergebnisse der Basisfallanalyse für alle untersuchten Koloskopie-Screeningstrategien an. Es werden die diskontierten absoluten und inkrementellen Gesamtnettokosten (in Euro) und Effekte (in Lebensjahren) sowie das inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis (IKEV in Euro pro gewonnenes Lebensjahr) dargestellt. Die Abbildung 14 stellt die Kosteneffektivitätskurve für die untersuchten Koloskopie-Screeningstrategien dar.

Basierend auf diesen Ergebnissen sind die Screeningstrategien mit einer 10-jährlichen Koloskopie 1) im Alter von 45-65 Jahren, 2) 40-70 Jahren, 3) 35-65 Jahren oder 4) 30-70 Jahren allen anderen Screeningstrategien hinsichtlich des Verhältnisses zwischen Kosten und Nutzen überlegen. Diese Strategien liegen auf der Effizienzlinie.

In Deutschland ist kein externer indikationsübergreifender Grenzwert für die Zahlungsbereitschaft (Willingness-to-Pay) festgelegt, der als Kriterium für die Wirtschaftlichkeit (Kosteneffektivität) herangezogen wird. Wird das Kriterium der WHO zugrunde gelegt, ist die jährliche iFOBT Untersuchung im Alter zwischen 30 und 54 Jahre (zusätzlich zur 2-jährlichen iFOBT-Untersuchung ab Alter 55 Jahre) als kosteneffektiv anzusehen. Bei den Koloskopie-Screeningstrategien ist ein Screening alle 10 Jahre im Alter zwischen 30 und 70 Jahren ebenfalls als kosteneffektiv einzustufen. Unter Berücksichtigung des Effizienzgrenzenansatzes des IQWiG sind keine Effizienzgrenzen der etablierten Interventionen möglich, da das etablierte KRK-Screening im Vergleich zu keinem Screening jeweils kostensparend ist. Es ist jedoch auch ersichtlich, dass ein Herabsetzen des Alters für den Beginn des Screenings (evaluierte neue Screeningstrategien) einen höheren Nutzen bei geringeren Kosten oder geringfügig höheren Kosten im Vergleich zum derzeit etablierten KRK-Screening (Referenzstrategien) erzielt und somit als kosteneffektiv einzuschätzen ist.

Tabelle 13 Basisfallanalyse: Diskontierte absolute und inkrementelle Kosten, Effekte und inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis verschiedener iFOBT-Screeningstrategien

Strategie	Kosten (Euro)	Inkr. Kosten (Euro)	Lebensjahre	Inkr. Lebensjahre	IKEV (Euro / gewonnenes LJ)
iFOBT: (Intervall, Alter)					
2J, 35-75J	686		27,230		
2J, 40-70J	699	dom.	27,219	dom.	dom.
2J, 35-65J	703	dom.	27,227	dom.	dom.
2J, 30-70J	706	20	27,237	0,007	2.630
1J, 45-54J; 2J; 55-75J	707	dom.	27,213	dom.	dom.
1J, 40-54J; 2J; 55-75J	714	dom.	27,223	dom.	dom.
1J, 45-54J; 2J, 55-65J	719	dom.	27,211	dom.	dom.
1J, 40-54J; 2J, 55-65J	720	dom.	27,221	dom.	dom.
2J, 45-75J	725	dom.	27,210	dom.	dom.
Ref 4: 1J, 50-54J; 2J, 55-75J	750	dom.	27,202	dom.	dom.
1J, 35-54J; 2J, 55-75J	753	dom.	27,232	dom.	dom.
2J, 45-65J	754	dom.	27,207	dom.	dom.
1J, 35-54J; 2J, 55-65J	757	dom.	27,231	dom.	dom.
Ref 3: 1J, 50-54J; 2J, 55-65J	776	dom.	27,199	dom.	dom.
1J, 30-54J; 2J, 55-75J	825	119	27,240	0,003	34.675
1J, 30-54J; 2J, 55-65J	826	dom.	27,239	dom.	dom.
Kein Screening	1555	dom.	27,127	dom.	dom.

dom.: dominiert, iFOBT: immunologischer fäkaler Okkultbluttest, IKEV: Inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis, Inkr.: inkrementell, J: Jahre, LJ: Lebensjahre, Ref: Referenzstrategie. Grau unterlegte Felder zeigen die Strategien, die alle anderen Strategien hinsichtlich des Kosteneffektivitätsverhältnisses überlegen sind.

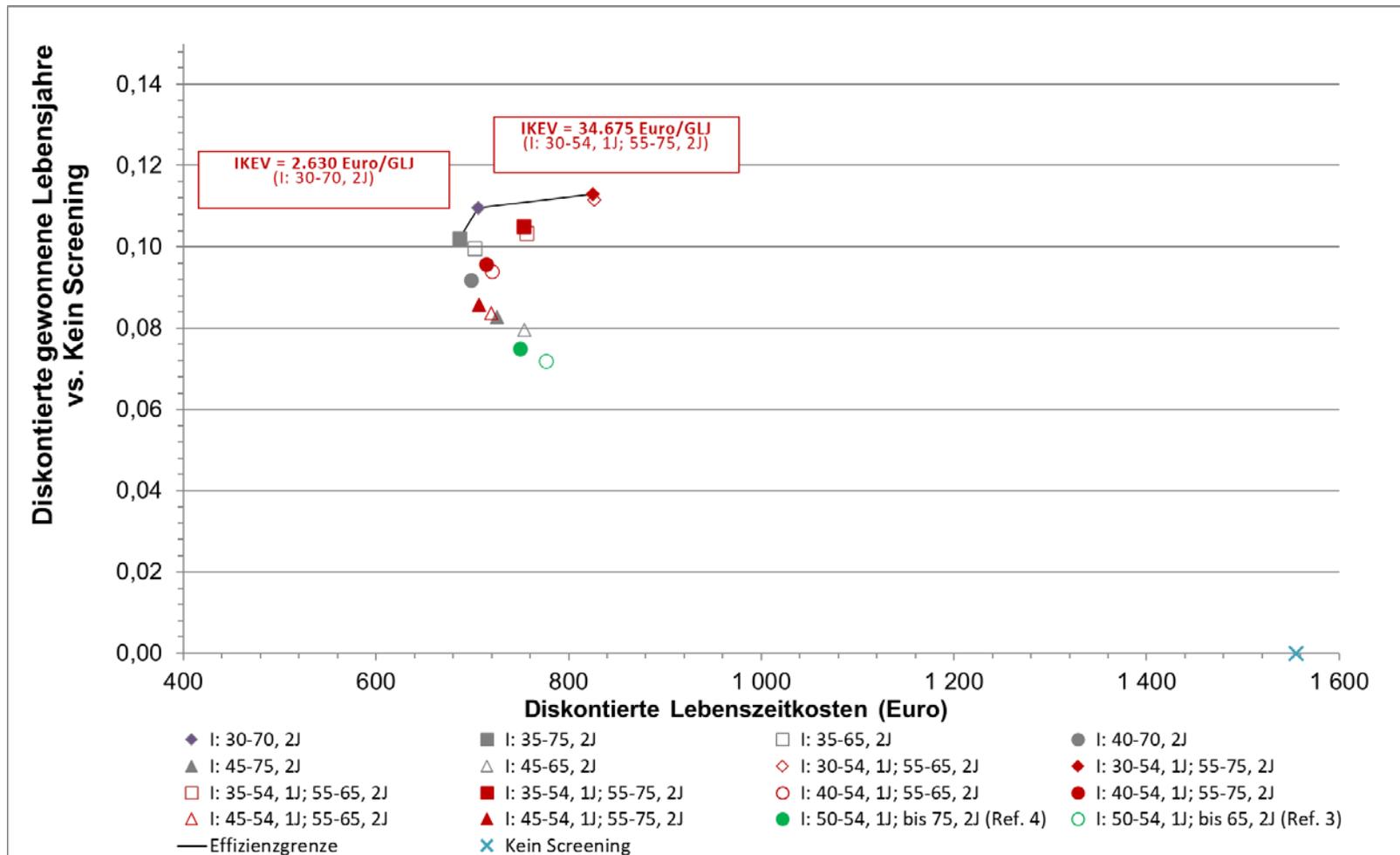


Abbildung 13 Basisfallanalyse: Kosteneffektivitätsgrenze für iFOBT-Screening
 GLJ: gewonnenes Lebensjahr, I: iFOBT, IKEV: inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis, J: Jahre

Tabelle 14 Basisfallanalyse: Diskontierte absolute und inkrementelle Kosten, Effekte und inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis verschiedener Koloskopie-Screeningstrategien

Strategie	Kosten (Euro)	Inkr. Kosten (Euro)	Lebens- jahre	Inkr. Lebens- jahre	IKEV (Euro / gewonnenes LJ)
Koloskopie: (Intervall, Alter)					
10J, 45-65J	731		27,214		
<i>Ref 2: 10J, 50-70J</i>	754	dom.	27,204	dom.	dom.
10J, 45-75J	757	erw. dom.	27,215	erw. dom.	erw. dom.
10J, 40-70J	763	32	27,225	0,011	2.962
10J, 35-65J	793	30	27,234	0,009	3.240
<i>Ref 1: 10J, 55-65J</i>	798	dom.	27,191	dom.	dom.
10J, 35-75J	820	erw. dom.	27,235	erw. dom.	erw. dom.
10J, 30-70J	879	86	27,244	0,009	9.279
Kein Screening	1555	dom.	27,127	dom.	dom.

dom.: dominiert, erw.: erweitert, IKEV: Inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis, Inkr.: inkrementelle, J: Jahre, LJ: Lebensjahre, Ref: Referenzstrategie. Grau unterlegte Felder zeigen die Strategien, die alle anderen Strategien hinsichtlich des Kosteneffektivitätsverhältnisses überlegen sind.

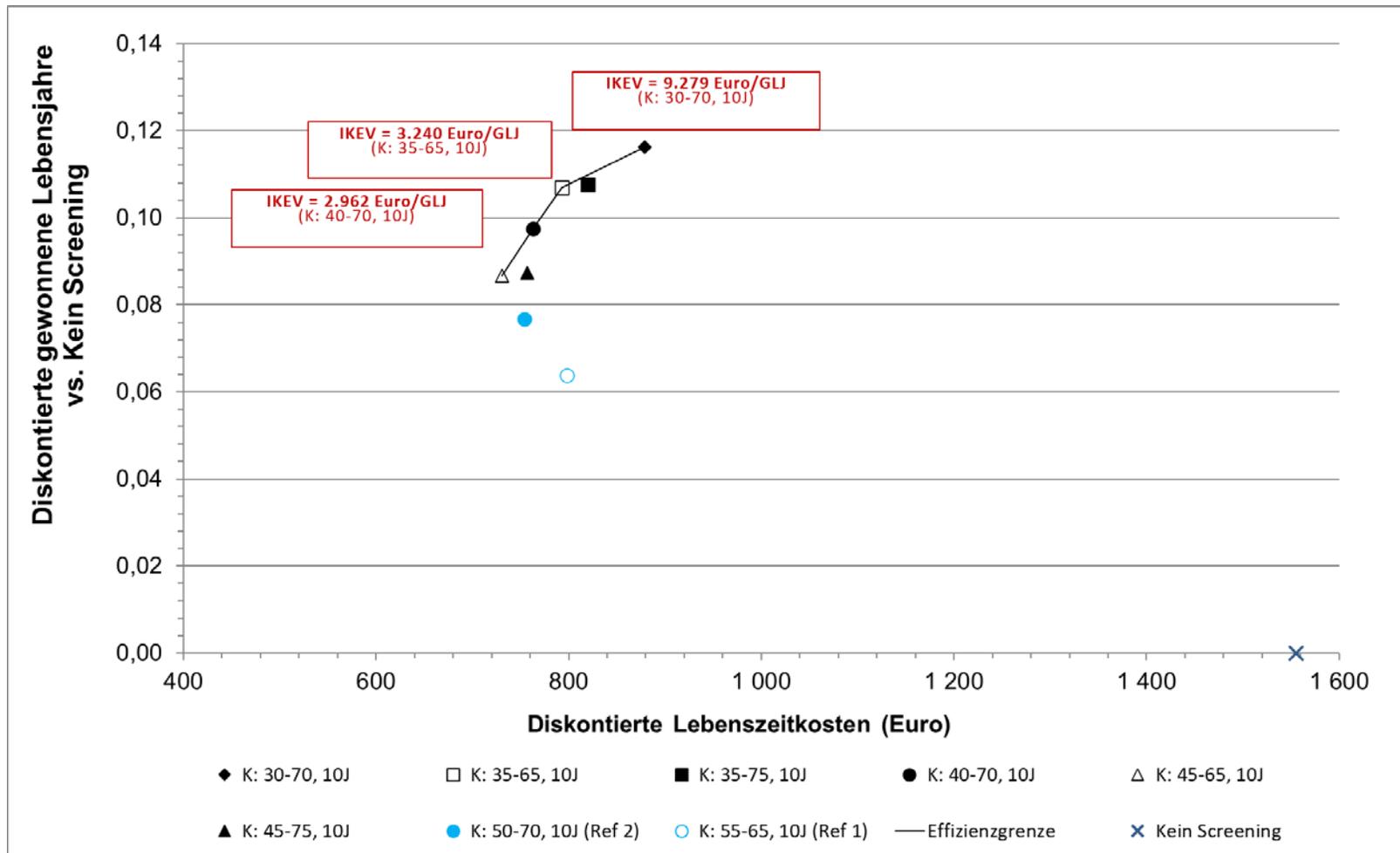


Abbildung 14 Basisfallanalyse: Kosteneffektivitätsgrenze für Koloskopie-Screening
 GLJ: gewonnenes Lebensjahr, IKEV: inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis, J: Jahre, K: Koloskopie

3.3.2. Sensitivitätsanalysen

3.3.2.1 Einweg-Sensitivitätsanalysen

3.3.2.1.1 Tornadodiagramm: Identifikation einflussreicher Modellparameter

Abbildung 15 zeigt das Tornadodiagramm zum Einfluss selektierter relevanter Modellparameter auf das IKEV der Strategie „jährliches iFOBT Screening im Alter von 30-54 Jahren und zweijährliches Screening im Alter von 55-75 Jahren“ im Vergleich zu „zweijährlichem iFOBT Screening im Alter von 30-70 Jahren“. Einflussreiche Parameter sind die Diskontierungsrate, die Teilnahmerate und die Spezifität sowie die Sensitivität für fortgeschrittene Adenome. Das IKEV steigt auf über 50.000 Euro/GLJ bei einer Erhöhung der Diskontierungsrate auf über 4,5% oder einer Reduktion der Spezifität unter 90%. Jedoch bleibt das IKEV bei allen Analysen unter 120.000 Euro/GLJ. In Deutschland ist kein externer indikationsübergreifender Grenzwert für die Zahlungsbereitschaft (Willingness-to-Pay) festgelegt, der als Kriterium für die Wirtschaftlichkeit (Kosteneffektivität) herangezogen wird. Wird das Kriterium der WHO zugrunde gelegt, so bleibt auch bei einer Variation der hier evaluierten Parameterwerte die Strategie „jährliches iFOBT Screening im Alter von 30-54 Jahren und zweijährliches Screening im Alter von 55-75 Jahren“ im Vergleich zu „zweijährlichem iFOBT Screening im Alter von 30-70 Jahren“ kosteneffektiv.

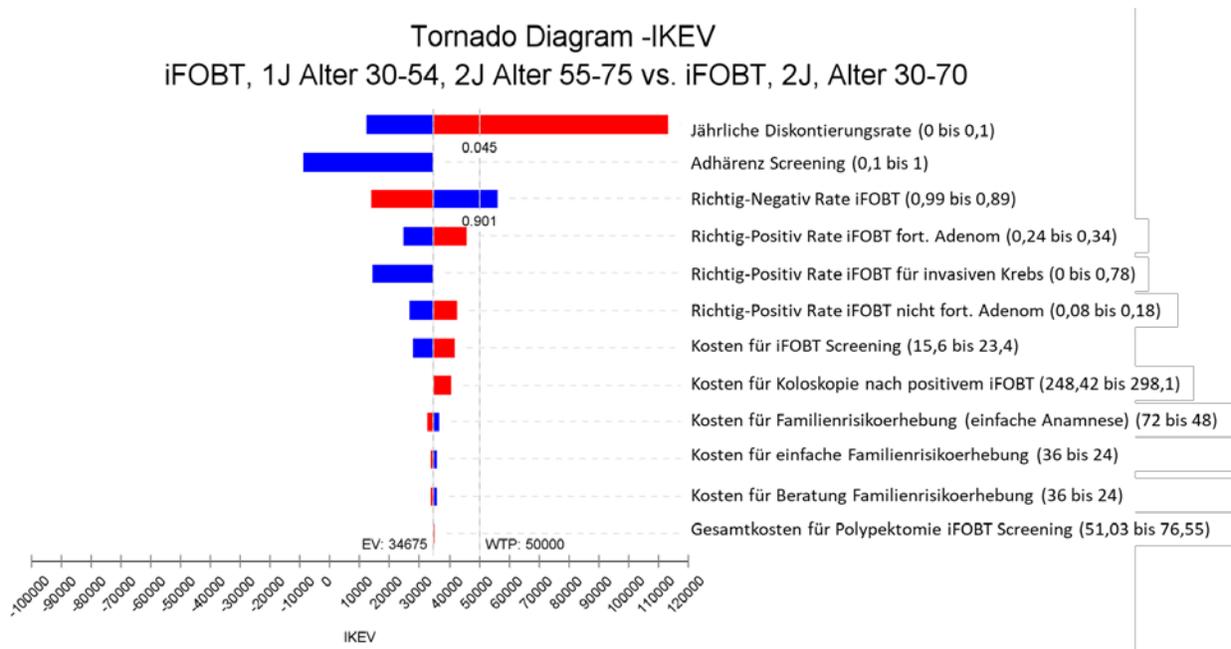


Abbildung 15 Tornadodiagramm iFOBT

EV: Expected Value (IKEV in der Basisfall-Analyse), iFOBT: immunologischer fäkaler Okkultbluttest, IKEV: inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis, J: Jahre, fort.: fortgeschritten, WTP: Willingness-to-Pay (Obergrenze Zahlungsbereitschaft).

Einfluss selektierter Modellparameter auf das IKEV von jährlichem iFOBT Screening im Alter von 30-54 Jahren und zweijährlichem Screening im Alter von 55-75 Jahren im Vergleich zu zweijährlichem iFOBT Screening im Alter von 30-70 Jahren.

Abbildung 16 zeigt das Tornadodiagramm zum Einfluss selektierter relevanter Modellparameter auf das IKEV der Strategie „Koloskopie alle 10 Jahre im Alter von 30-70 Jahren“. Einflussreiche

Parameter sind die Diskontierungsrate und die Teilnehmerate sowie gering bei Variation der Kosten für ein Koloskopie-Screening. Das IKEV steigt jedoch erst bei einer Erhöhung der Diskontierungsrate auf über 9% auf über 50.000 Euro/GLJ. Jedoch bleibt das IKEV bei allen Analysen unter 65.000 Euro/GLJ. In Deutschland ist kein externer indikationsübergreifender Grenzwert für die Zahlungsbereitschaft (Willingness-to-Pay) festgelegt, der als Kriterium für die Wirtschaftlichkeit (Kosteneffektivität) herangezogen wird. Wird das Kriterium der WHO zugrunde gelegt, so bleibt auch bei einer Variation der hier evaluierten Parameterwerte die Strategie „Koloskopie alle 10 Jahre im Alter von 30-70 Jahren“ im Vergleich zu „Koloskopie alle 10 Jahre im Alter von 35-65 Jahren“ kosteneffektiv.

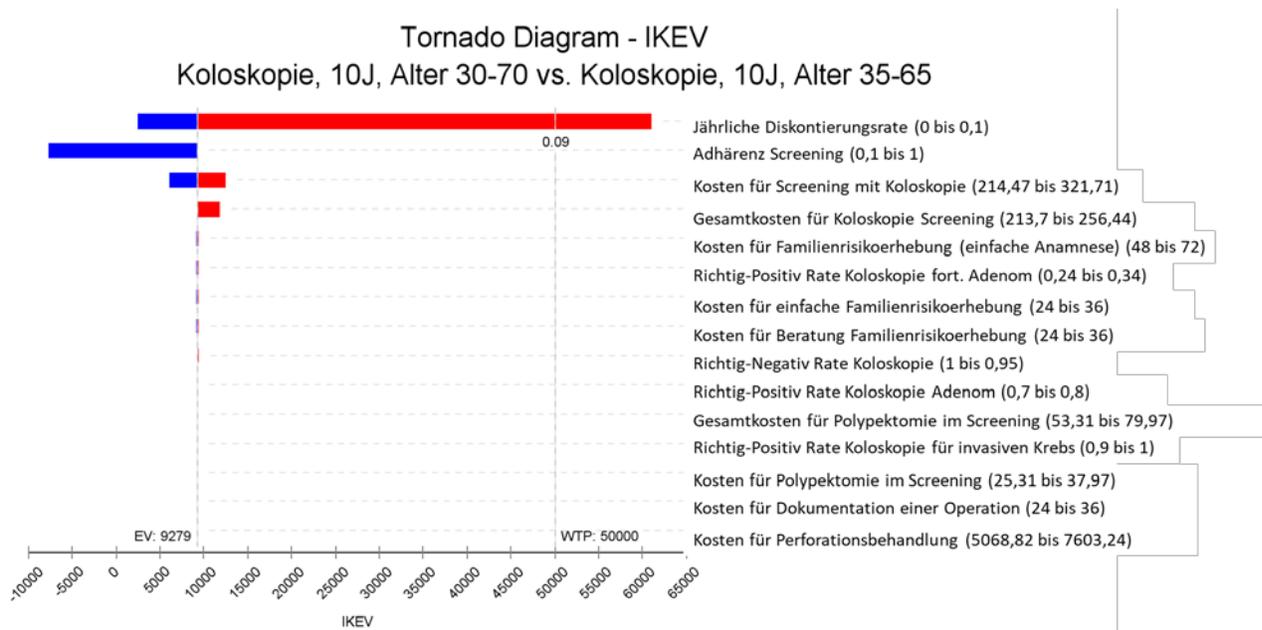


Abbildung 16 Tornadodiagramm Koloskopie

EV: Expected Value (IKEV in der Basisfall-Analyse), IKEV: inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis, J: Jahre, fort.: fortgeschritten, WTP: Willingness-to-Pay (Obergrenze Zahlungsbereitschaft)

Einfluss selektierter Modellparameter auf das IKEV von Koloskopie, 10J Alter 30-70 im Vergleich zu Koloskopie, 10J Alter 35-65.

3.3.2.1.2 Adhärenz

Abbildung 17 zeigt die Einweg-Sensitivitätsanalyse für die Adhärenz im iFOBT-Screening. Es wird der Einfluss der Adhärenz auf das IKEV der nicht-dominierten Screeningstrategien gezeigt. In dieser Abbildung werden jedoch nicht die nicht-dominierten Strategien gezeigt, die kein IKEV haben, da sie entweder dominant sind, d.h. kostengünstiger und effektiver als alle anderen evaluierten Strategien oder die Basisreferenz abbilden. Das IKEV nimmt mit zunehmender Adhärenz zu, da mit zunehmender Adhärenz vormals dominierte Strategien nicht mehr dominiert sind. Die Screeningstrategie „jährlicher iFOBT im Alter von 30-54 und zweijährlicher iFOBT im Alter von 55-75 Jahren“ bleibt über den gesamten Variationsbereich der Adhärenz (von 10% bis 100%) nicht-dominiert. Bis zu einer Adhärenz von unter 50% ist diese Strategie die dominierende Screeningstrategie, d. h. kostengünstiger und effektiver als alle anderen Strategien. Ab einer Adhärenz von 50% bis unter 70% ist die Strategie „jährlicher iFOBT im Alter von 35-54 und

zweijährlicher iFOBT im Alter von 55-75 Jahren“ nicht mehr dominiert. Das IKEV der nächst-effektiveren Strategie „jährlicher iFOBT im Alter von 30-54 und zweijährlicher iFOBT im Alter von 55-75 Jahren“ im Vergleich zur Strategie „jährlicher iFOBT im Alter von 35-54 und zweijährlicher iFOBT im Alter von 55-75 Jahren“ liegt bei einer Adhärenz von 50% bis 60% zwischen 5 und 1.900 Euro pro gewonnenes Lebensjahr. Bei einer Adhärenz von 70% ist die Strategie „jährlicher iFOBT im Alter von 40-54 und zweijährlicher iFOBT im Alter von 55-75 Jahren“ nicht mehr dominiert. Das IKEV der nächst-effektiveren Strategie „jährlicher iFOBT im Alter von 35-54 und zweijährlicher iFOBT im Alter von 55-75 Jahren“ im Vergleich zu dieser Strategie liegt bei 200 Euro/GLJ. Im Vergleich zur Strategie „jährlicher iFOBT im Alter von 35-54 und zweijährlicher iFOBT im Alter von 55-75 Jahren“ hat die nächst-effektivere Strategie „jährlicher iFOBT im Alter von 30-54 und zweijährlicher iFOBT im Alter von 55-75 Jahren“ ein IKEV von 3.700 Euro/GLJ. Ab einer Adhärenz von 80% sind die Strategien „zweijährlicher iFOBT im Alter von 35-75 Jahren“ und „zweijährlicher iFOBT im Alter von 30-70 Jahren“ nicht mehr dominiert. Das IKEV der Strategie „zweijährlicher iFOBT im Alter von 30-70 Jahren“ im Vergleich zur Strategie „zweijährlicher iFOBT im Alter von 35-75 Jahren“ liegt bei einer Adhärenz von 80%-100% zwischen 900 und 2.600 Euro/GLJ. Das IKEV der nächst-effektiveren Strategie „jährlicher iFOBT im Alter von 30-54 und zweijährlicher iFOBT im Alter von 55-75 Jahren“ liegt bei einer Adhärenz von 80%-100% zwischen 8.900 und 34.700 Euro/GLJ.

Abbildung 18 zeigt die Einweg-Sensitivitätsanalyse für die Adhärenz im Koloskopie-Screening. Es wird der Einfluss der Adhärenz auf das IKEV der nicht-dominierten Screeningstrategien gezeigt. In dieser Abbildung werden jedoch nicht die nicht-dominierten Strategien gezeigt, die kein IKEV haben, da sie entweder dominant sind, d.h. kostengünstiger und effektiver als alle anderen evaluierten Strategien oder die Basisreferenz abbilden. Das IKEV nimmt mit zunehmender Adhärenz zu, da mit zunehmender Adhärenz vormals dominierte Strategien nicht mehr dominiert sind. Die Screeningstrategie „Koloskopie alle 10 Jahre im Alter von 30-70 Jahren“ bleibt über den gesamten Variationsbereich der Adhärenz (von 10% bis 100%) nicht-dominiert. Bis zu einer Adhärenz von unter 60% ist diese Strategie die dominierende Screeningstrategie, d. h. kostengünstiger und effektiver als alle anderen Strategien. Ab einer Adhärenz von 60% sind die Strategien „Koloskopie alle 10 Jahre im Alter von 35 bis 65 Jahren“ und „Koloskopie alle 10 Jahre im Alter von 35 bis 75 Jahren“ nicht mehr dominiert. Das IKEV der Strategie „Koloskopie alle 10 Jahre im Alter von 35 bis 75 Jahren“ im Vergleich zur Strategie „Koloskopie alle 10 Jahre im Alter von 35 bis 65 Jahren“ liegt bei 500 Euro/GLJ bei einer Adhärenz von 60%. Die nächst-effektivere Strategie „Koloskopie alle 10 Jahre im Alter von 30-70 Jahren“ erzielt ein IKEV von 1.100 Euro/GLJ bei dieser Adhärenz. Ab einer Adhärenz von 70% ist die Strategie „Koloskopie alle 10 Jahre im Alter von 40 bis 70 Jahren“ nicht mehr dominiert. Die Strategie „Koloskopie alle 10 Jahre im Alter von 35 bis 75 Jahren“ wird schwach dominiert durch die Strategien „Koloskopie alle 10 Jahre im Alter von 40 bis 70 Jahren“ und „Koloskopie alle 10 Jahre im Alter von 35 bis 65 Jahren“. Das IKEV von „Koloskopie alle 10 Jahre im Alter von 35 bis 65 Jahren“ bei einer Adhärenz von 70% liegt bei 11 Euro/GLJ. Geht man von dieser Strategie zur nächst-effektiveren Strategie „Koloskopie alle 10 Jahre im Alter von 30 bis 70 Jahren“ über, ist das IKEV 3.100 Euro/GLJ. Bei einer Adhärenz von 80% liegen die IKEVs bei 1.100 Euro/GLJ für die Strategie Koloskopie alle 10 Jahre im Alter von 35 bis 65 Jahren“ und 5.200 Euro/GLJ für die Strategie Koloskopie alle 10 Jahre im Alter von 40 bis 70 Jahren“. Ab einer Adhärenz von 90% ist die Strategie Koloskopie alle 10 Jahre im Alter von 45 bis 65 Jahren“ nicht mehr dominiert. Die IKEVs bei einer Adhärenz von 90% liegen bei 1.300 für die Strategie Koloskopie alle 10 Jahre im Alter von 40 bis 70 Jahren“, 2.200 Euro/GLJ für die Strategie Koloskopie alle 10 Jahre im Alter von 35 bis 65 Jahren“ und 7.300 Euro/GLJ für die Strategie Koloskopie alle 10 Jahre im Alter von 30 bis 70 Jahren“. Bei vollständiger Adhärenz liegen die IKEVs für diese Strategien bei 3.000 Euro/GLJ, 3.200 Euro/GLJ und 9.300 Euro/GLJ.

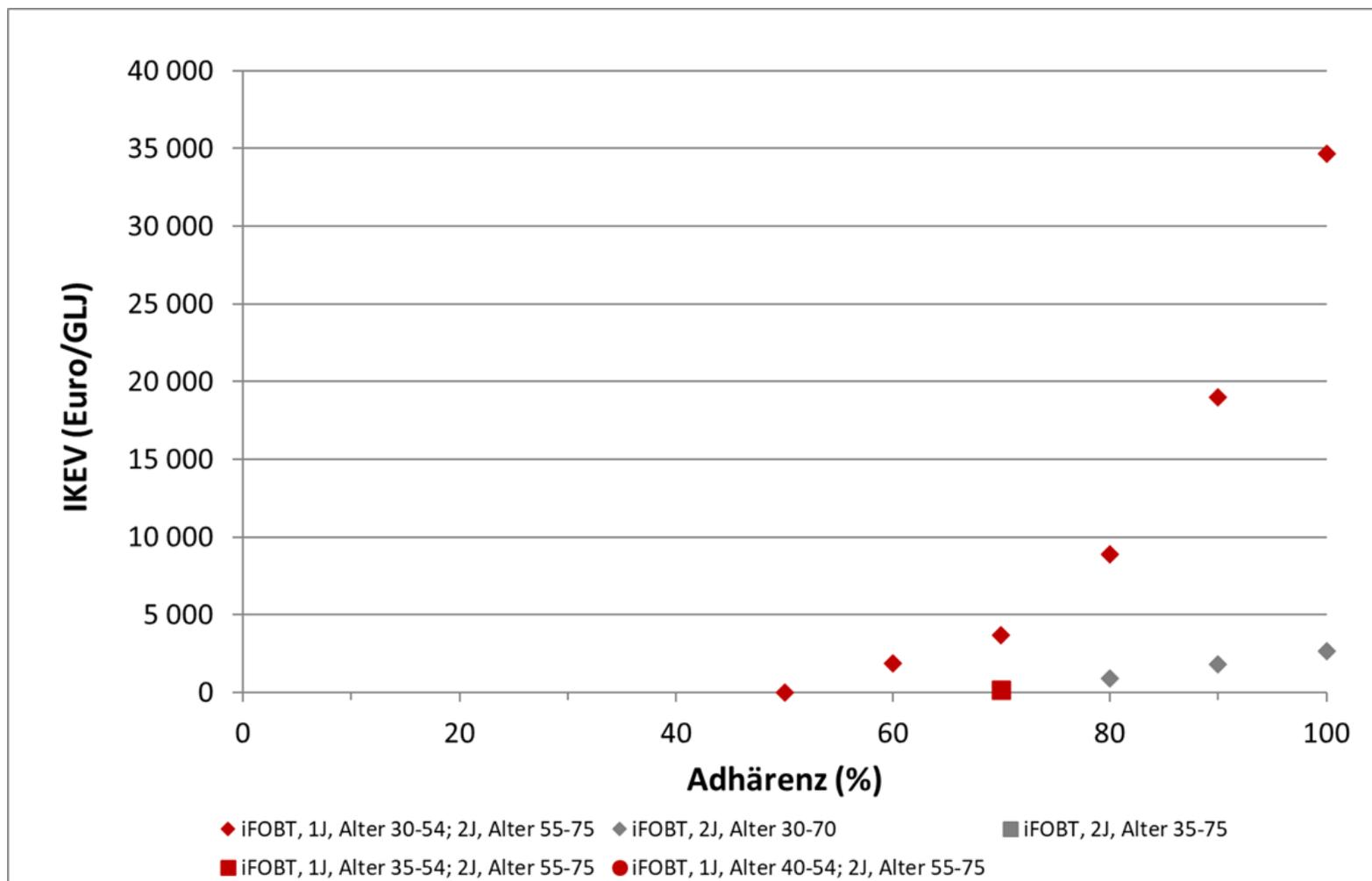


Abbildung 17 Einweg-Sensitivitätsanalyse: Teilnehmerquote am iFOBT-Screening

iFOBT: immunologischer fäkaler Okkultbluttest, J: Jahre, GLJ: gewonnenes Lebensjahr, IKEV: inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis

Dominierende Strategien sind in dieser Abbildung nicht dargestellt, da diese kostengünstiger und effektiver als alle anderen Strategien sind und somit kein IKEV dargestellt werden kann. Nicht-dominierte Strategien, für die kein IKEV dargestellt werden kann, weil sie die Basisreferenz (erste nicht-dominierte Strategie auf der Effizienzgrenzenlinie), sind in dieser Abbildung nicht dargestellt.

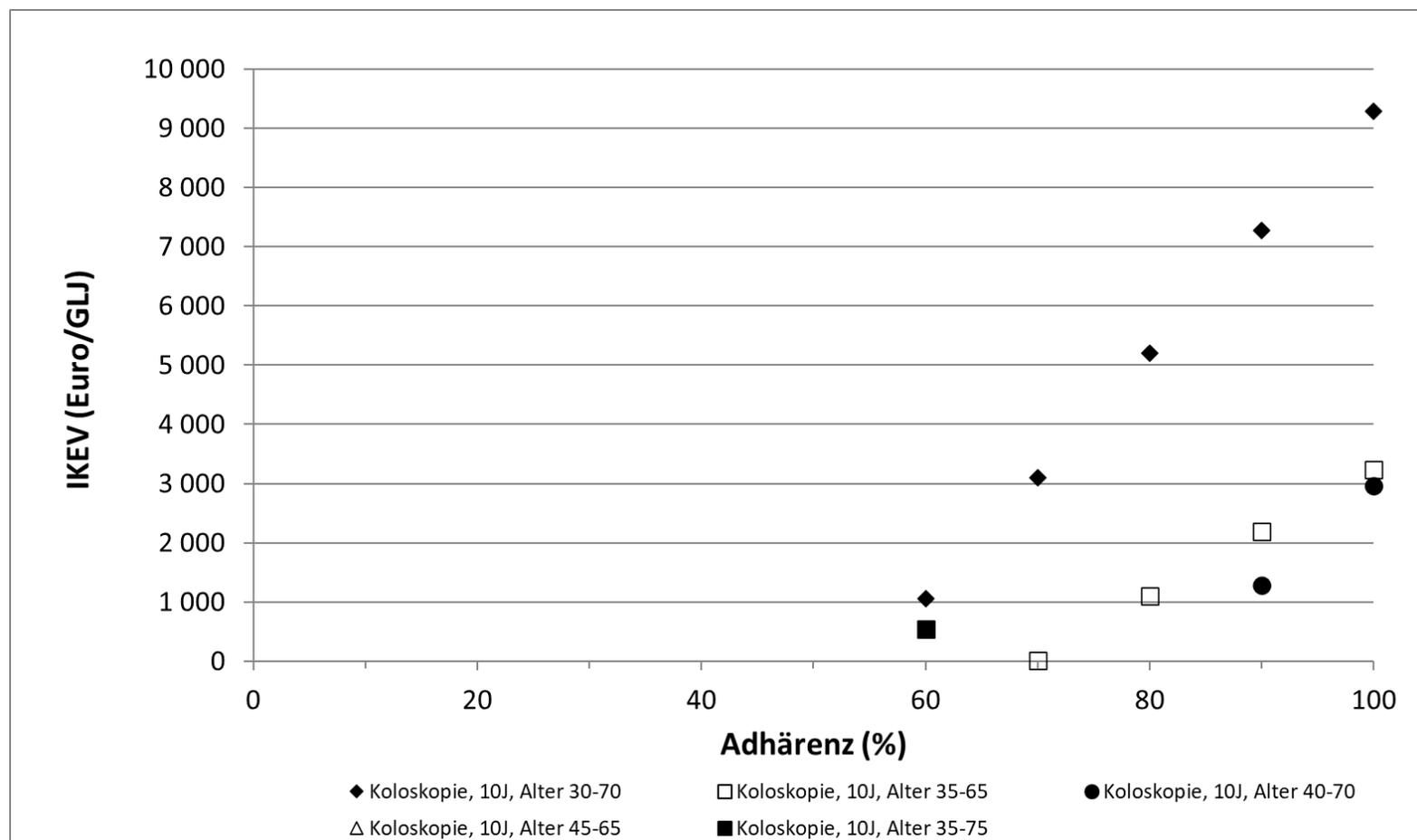


Abbildung 18 Einweg-Sensitivitätsanalyse: Teilnehmerrate am Koloskopie-Screening

J: Jahre, GLJ: gewonnenes Lebensjahr, IKEV: inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis

Dominierende Strategien sind in dieser Abbildung nicht dargestellt, da diese kostengünstiger und effektiver sind als alle anderen Strategien sind und somit kein IKEV dargestellt werden kann. Nicht-dominierte Strategien, für die kein IKEV dargestellt werden kann, weil sie die Basisreferenz (erste nicht-dominierte Strategie auf der Effizienzgrenzenlinie), sind in dieser Abbildung nicht dargestellt.

3.3.2.2 Mehrweg-Sensitivitätsanalysen

Abbildung 19 zeigt die gesundheitsökonomischen Ergebnisse für die iFOBT-Screeningstrategien, wenn gleichzeitig die Testsensitivität reduziert und die Testspezifität erhöht wird. Das IKEV der Strategie „jährlicher iFOBT im Alter 30-54 Jahren und zweijährlicher iFOBT im Alter von 55 bis 75 Jahren“ reduziert sich von 34.700 Euro/GLJ in der Basisfallanalyse auf 13.100 Euro/GLJ. Das IKEV der Strategie „iFOBT-Screening alle 2 Jahre von 30 bis 70 Jahre“ reduziert sich von 2.900 Euro/GLJ auf 700 Euro/GLJ. Die Strategie zweijährlicher iFOBT im Alter von 35-75 Jahren erzielt diskontierte Kosten von 636 Euro und diskontierte Effektivität von 0,1 gewonnene Lebensjahre verglichen mit keinem Screening.

Abbildung 20 zeigt die gesundheitsökonomischen Ergebnisse für die iFOBT-Screeningstrategien, wenn gleichzeitig die Testsensitivität erhöht und die Testspezifität reduziert wird. Das IKEV insbesondere für die iFOBT Strategie mit jährlichem Intervall erhöht sich deutlich. Die Strategie „jährlicher iFOBT im Alter 30-54 und alle 2 Jahre von 55 bis 75 Jahren“ hat ein IKEV von mehr als 66.000 Euro/GLJ und wäre somit nicht mehr als kosteneffektiv einzustufen. „iFOBT-Screening alle 2 Jahre von 30 bis 70 Jahre“ erzielt ein IKEV von 4.800 Euro/GLJ.

Abbildung 21 zeigt die gesundheitsökonomischen Ergebnisse für die Koloskopie-Screeningstrategien, wenn gleichzeitig die Testsensitivität reduziert und die hohe Testspezifität beibehalten wird. Die IKEVs der Koloskopie-Strategien verändern sich nur geringfügig.

Abbildung 22 zeigt die gesundheitsökonomischen Ergebnisse für die Koloskopie-Screeningstrategien, wenn gleichzeitig die Testsensitivität erhöht und die Testspezifität reduziert wird. Die Strategie „Koloskopie alle 10 Jahre im Alter 45-65 Jahren“ kostet 716 diskontierte Euro und erzielt 0,09 diskontierte gewonnene Lebensjahre. Verglichen mit dieser Strategie erzielt ein Screening mit einer „Koloskopie alle 10 Jahre zwischen 40 und 70 Jahren“ ein IKEV von 3.300 Euro pro zusätzlich gewonnenes Lebensjahr. Eine „Koloskopie alle 10 Jahre im Alter von 35 bis 65 Jahren“ erzielt ein IKEV von 3.300 Euro/GLJ. Die Strategie Koloskopie alle 10 Jahre im Alter von 30-70 Jahren einen IKEV von 9.600 Euro/GLJ.

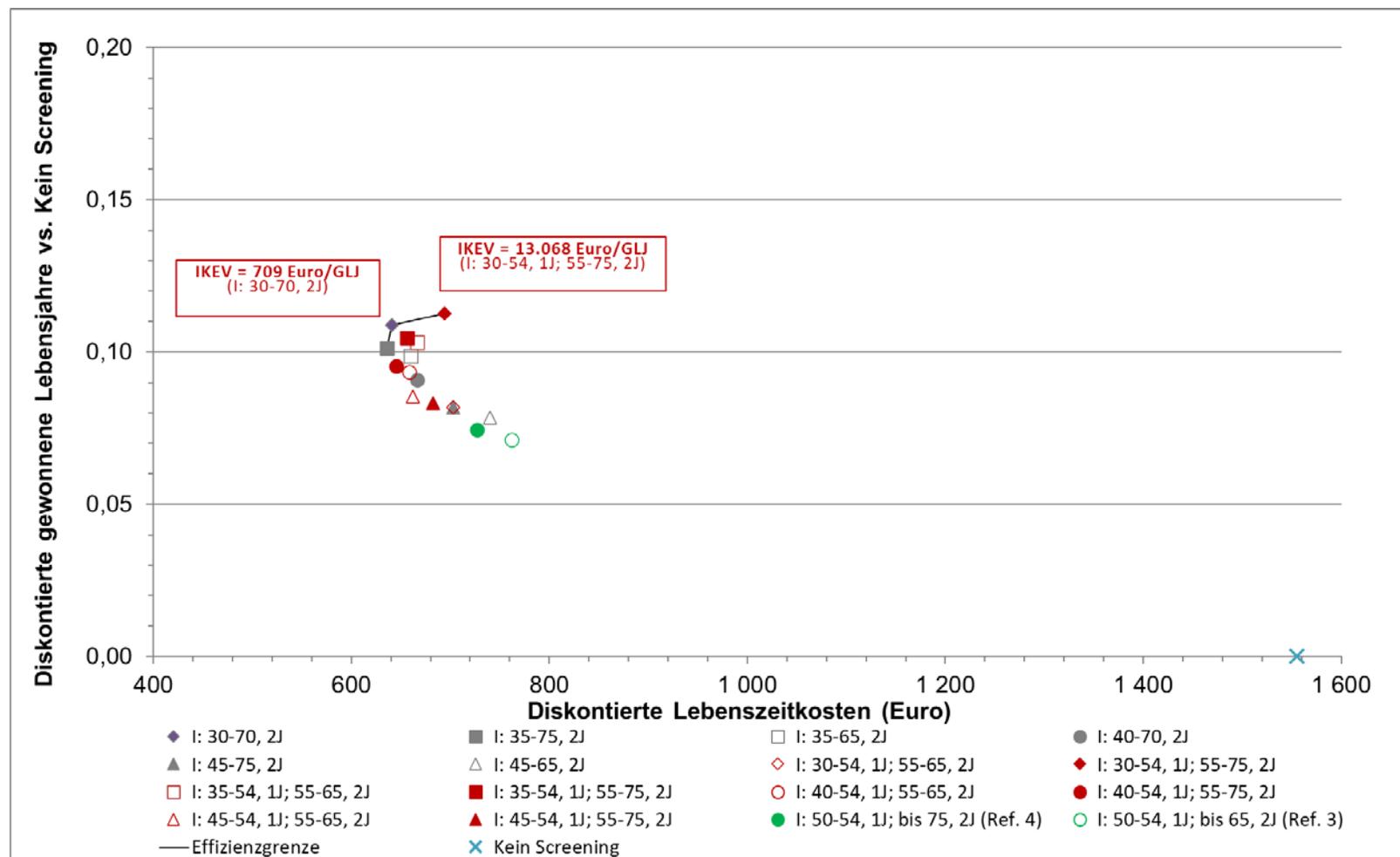


Abbildung 19 Mehrweg-Sensitivitätsanalyse: Einfluss reduzierter Sensitivität und erhöhter Spezifität auf die IKEVs der iFOBT-Screeningstrategien

I: iFOBT-immunologischer fäkaler Okkultbluttest, J: Jahre, GLJ: gewonnenes Lebensjahr, IKEV: inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis

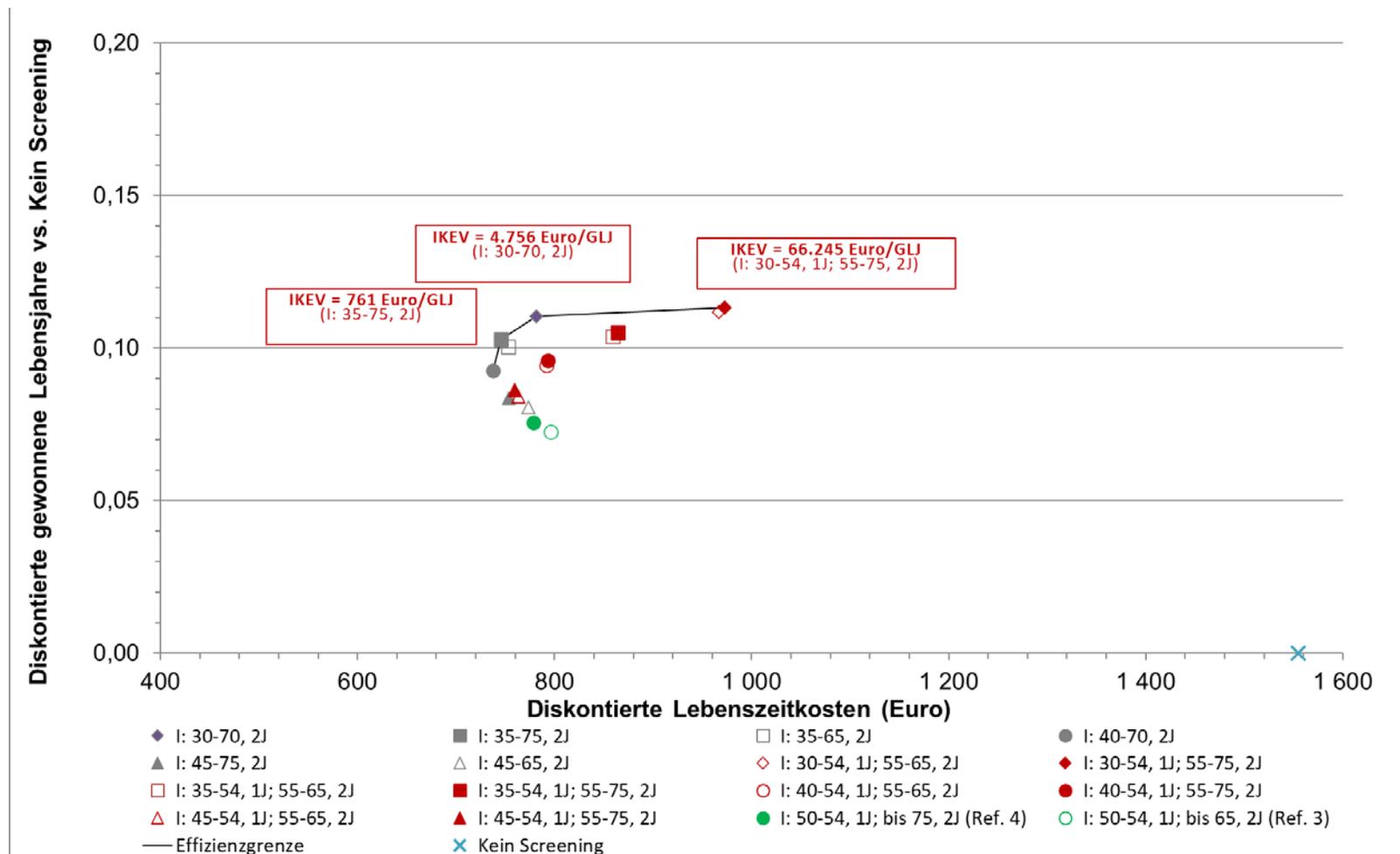


Abbildung 20 Mehrweg-Sensitivitätsanalyse: Einfluss erhöhter Sensitivität und reduzierter Spezifität auf die IKEVs der iFOBT-Screeningstrategien

iFOBT: immunologischer fäkaler Okkultbluttest, J: Jahre, GLJ: gewonnenes Lebensjahr, IKEV: inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis

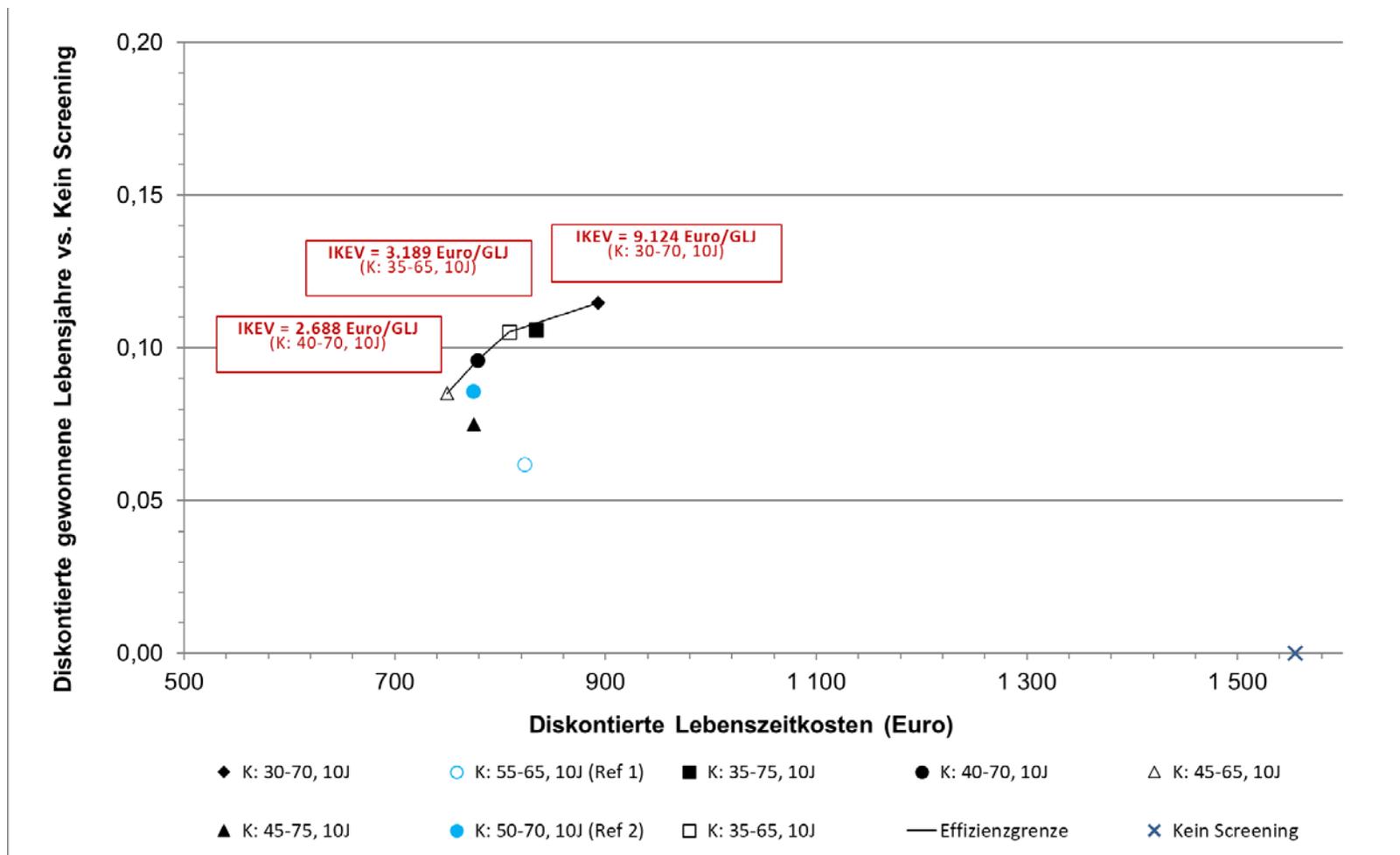


Abbildung 21 Mehrweg-Sensitivitätsanalyse: Einfluss reduzierter Sensitivität bei gleichbleibend hoher Spezifität auf die IKEVs der Koloskopie-Screeningstrategien

J: Jahre, GLJ: gewonnenes Lebensjahr, IKEV: inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis, K: Koloskopie

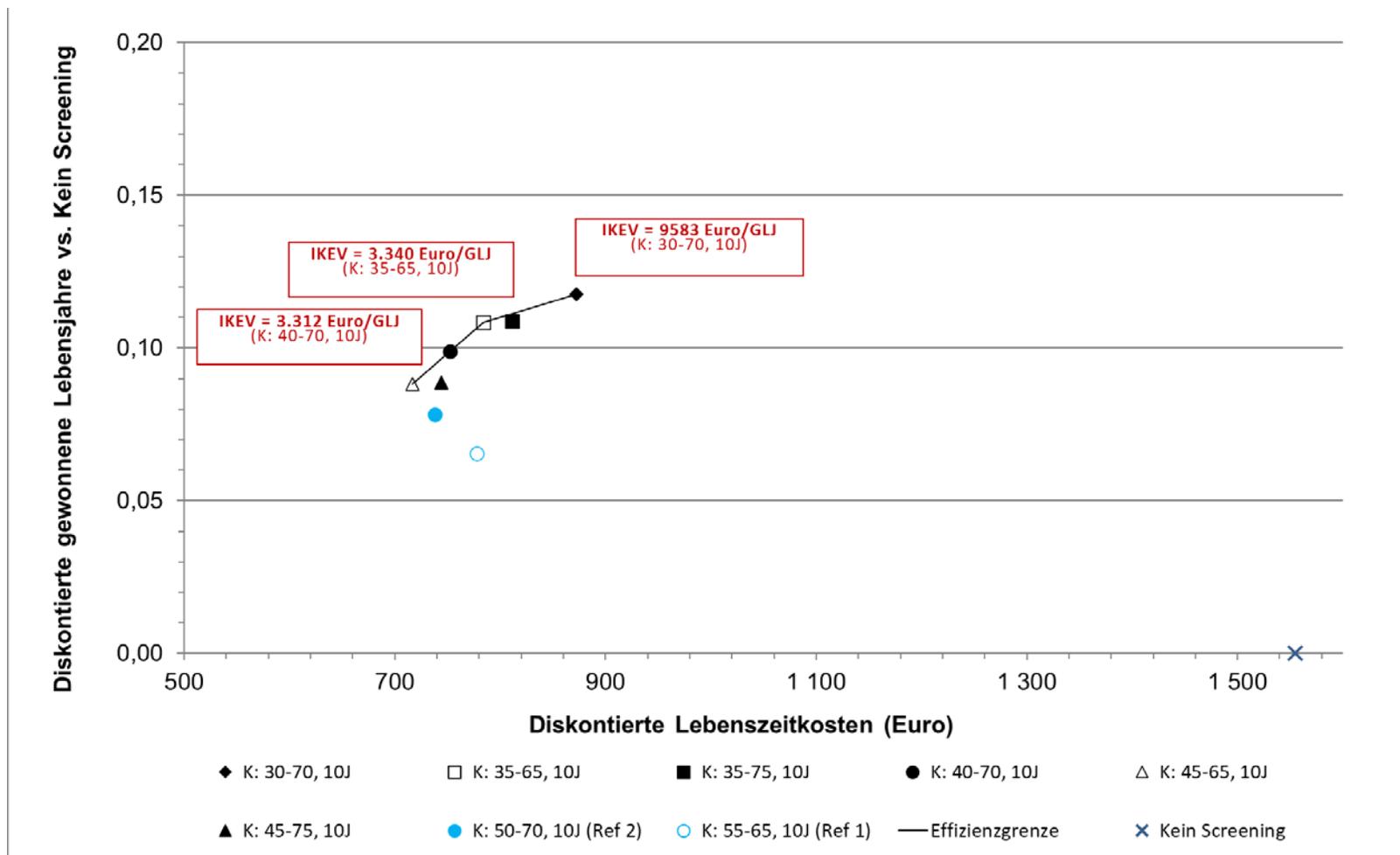


Abbildung 22 Mehrweg-Sensitivitätsanalyse: Einfluss erhöhter Sensitivität und reduzierte Spezifität auf die IKEVs der Koloskopie-Screeningstrategien

J: Jahre, GLJ: gewonnenes Lebensjahr, IKEV: inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis, K: Koloskopie

4. Diskussion der Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Evaluation

Ziel dieser Studie war, basierend auf einer evidenzbasierten entscheidungsanalytischen Modellierungsstudie, für den deutschen Kontext die Langzeiteffektivität und Kosteneffektivität eines Programms zur Früherkennung auf KRK und seinen Vorstufen bei Frauen und Männern im Alter von 25 bis unter 50 Jahren mit potenziellem familiärem KRK-Risiko in Deutschland zu untersuchen. Hierzu wurde ein entscheidungsanalytisches Markov-Modell entwickelt, welches auf der besten verfügbaren Evidenz aus verschiedenen Quellen beruht und die Konsequenzen verschiedener untersuchter KRK-Screeningstrategien im Hinblick auf sowohl verschiedene Nutzen- und Schadensendpunkte als auch die Kosteneffektivität darstellt.

Auf Basis der Ergebnisse des entscheidungsanalytischen Modells ist eine Früherkennungsuntersuchung auf KRK mit der Koloskopie im Abstand von 10 Jahren oder alternativ mit einem zweijährlichen iFOBT bei Frauen und Männer mit einem potenziellen familiären KRK-Risiko (nachgewiesen durch eine positive einfache Familienanamnese) im Alter von 30 bis 75 Jahren langfristig effektiv hinsichtlich des Nutzens gemessen an vermiedenen Todesfällen durch KRK und gewonnener Restlebenserwartung. Je größer die „Intensität“ eines KRK-Screenings ist, d. h. je früher mit dem Screening begonnen wird, je später das Screening beendet wird und je kürzer die Screeningintervalle gewählt werden, desto größer ist der Nutzen bzgl. verhinderter KRK-bezogener Todesfälle.

Eine Früherkennungsuntersuchung kann auch negative Aspekte mit sich bringen, wie zum Beispiel Sorge und Angstgefühle bzgl. einer Koloskopie und assoziierte schwere Komplikationen oder einen psychologischen Schaden durch positive bzw. falsch-positive Screeningbefunde mit dem iFOBT. Auch dieser Schaden nimmt in Summe im Erwartungswert mit zunehmender „Intensität“ des KRK-Screenings zu, was sich in einer Zunahme der im Rahmen dieser Studie modellierten Schadensendpunkte Anzahl der Screeningbefunde, positiven Screeningbefunde und falsch-positiven Screeningbefunde, sowie zusätzlichen Koloskopien und zusätzlichen schweren Komplikationen im Vergleich zu keinem Screening ausdrücken.

Zusätzlich wurden verschiedene Nutzen- und Schadensendpunkte im Rahmen von expliziten Nutzen-Schaden-Gegenüberstellungen mit der Berechnung schrittweiser inkrementeller Schaden-Nutzen-Verhältnisse durchgeführt und präsentiert. Hierbei wurde der Nutzen in Form von gewonnenen Lebensjahren dem Schaden gemessen an der Anzahl der zusätzlichen schweren Komplikationen, zusätzlichen Koloskopien, Screeningtests und positiven Screeningbefunde gegenübergestellt. Ein KRK-Screening (mit der Koloskopie im Abstand von 10 Jahren oder dem zweijährlichem iFOBT) im Alter von 30 bis 70 Jahren bei Frauen und Männern mit potenziellem familiärem KRK-Risiko erzielte einen deutlich höheren Nutzen als das etablierte Screening ab einem Alter von 50 Jahren bei akzeptablen Schaden-Nutzen-Verhältnis.

Basierend auf den Ergebnissen der gesundheitsökonomischen Evaluation ist eine Früherkennungsuntersuchung auf KRK bei Frauen und Männern mit potenziellem familiären KRK-Risiko im Vergleich zu einer Früherkennungsuntersuchung ab einem Alter von 50 Jahren wie derzeit in Deutschland etabliert kostensparend, d. h. erzielt einen höheren Nutzen bei geringeren Gesamtnettokosten, wenn diese Früherkennungsuntersuchung mit der Koloskopie im Abstand von 10 Jahren im Alter zwischen 45 und 65 Jahren oder alternativ zweijährlich mit einem iFOBT im Alter von 35 bis 75 Jahren durchgeführt wird. Ein zusätzlicher Nutzen kann mit einem noch früheren Beginn der Früherkennungsuntersuchung erzielt werden. Eine KRK-Früherkennung im Alter von 30 bis 70 Jahren mit der Koloskopie im Abstand von 10 Jahren oder alternativ mit dem iFOBT im Abstand von 2 Jahren erzielte jeweils ein inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis,

welches unter 10.000 Euro pro gewonnenes Lebensjahr lag und ist somit als sehr kosteneffektiv basierend auf den WHO Kriterien (42) einzuschätzen.

Unsere Ergebnisse stimmen mit den Erkenntnissen anderer gesundheitsökonomischer Studien zum KRK-Screening für Personen mit moderatem familiärem KRK-Risiko in Australien und in den USA überein (46-49). Alle Studien berichten, dass für Personen mit einem moderaten familiären KRK-Risiko ein Absenken des Eintrittsalters für ein KRK-Screening mit einer Koloskopie oder einem Stuhltest auf 40 Jahre oder jünger kosteneffektiv ist. Dabei wurden Screeningintervalle von 3 bis 10 Jahre für die Koloskopie sowie in manchen dieser Studien ein dynamischer risikoadaptierter Prozess für die Koloskopie mit Screeningintervallen basierend auf der Screening-Historie und Alter der teilnehmenden Person untersucht.

Eine besondere Stärke dieser entscheidungsanalytischen Studie ist, dass langfristige Tradeoffs zwischen gesundheitlichen Nutzen und Belastungen im Zusammenhang mit verschiedenen Screeningstrategien, die sich nicht nur im Alter für den Beginn des Screenings, sondern auch im Alter für das Ende des Screening, dem Screeningverfahren (Koloskopie oder iFOBT) und in den Screeningintervallen (für iFOBT) für bestimmte Altersgruppen unterscheiden, und den nachfolgenden Behandlungen quantifiziert und transparent dargestellt werden. Somit bietet diese entscheidungsanalytische Modellierungsstudie eine transparente Grundlage für Entscheidungsträger im Gesundheitswesen und ergänzt die Ergebnisse von klinischen Studien (sowohl die der FARKOR-Studie als auch anderer publizierter Studien), die zum Teil heterogene Studiendesigns und Bedingungen aufweisen können sowie meist nicht über einen längeren Zeitraum die Effekte eines Screenings nachverfolgen.

Wie alle modellbasierten Studien hat auch die hier vorgestellte Modellierung mehrere Einschränkungen, die auf der zur Verfügung stehenden Evidenz und den getroffenen Annahmen begründet sind.

So wurde beispielsweise angenommen, dass die familiäre Vorgeschichte von KRK bei allen Teilnehmern bekannt war und diese mit administrativen Kosten im Zusammenhang mit der Durchführung einer Einladung zum organisierten Screening bzw. einer Familienanamneseerhebung verbunden sind. Es wurden ausschließlich medizinische Leistungen inklusive der Familienanamneseerhebung durch eine Ärztin oder Arzt berücksichtigt. Ein vorgelagertes Screening auf familiäre KRK-Belastung in der Bevölkerung wurde in der vorliegenden entscheidungsanalytischen Studie nicht evaluiert. Es kann daher keine Aussage darüber getroffen werden, ob ein bevölkerungsweites Screening mittels einer Erhebung des potenziellen familiären KRK-Risikos durch eine einfache Familienanamnese in Kombination mit einem KRK-Screeningangebot für positiv befundene Personen effektiv und kosteneffektiv im deutschen Gesundheitskontext ist. Außerdem wurde die vorliegende gesundheitsökonomische Analyse aus der Perspektive des Kostenträgers durchgeführt und beschränkte sich auf die direkten Kosten. Indirekte Kosten, wie z. B. Produktionsverluste aufgrund der KRK-Behandlung wurden nicht berücksichtigt, welches zu einer Unterschätzung des inkrementellen Kosteneffektivitätsverhältnis führen kann. Allerdings konnte in Sensitivitätsanalysen gezeigt werden, dass die Ergebnisse auch bei einer Variation der Kosten robust waren.

Darüber hinaus basiert das vorliegende Modell auf der aktuellen Evidenz zu verschiedenen epidemiologischen und klinischen Parameterwerten sowie auf getroffenen Annahmen, die die Ergebnisse beeinflussen und daher als Limitationen zu nennen sind. So berücksichtigte das Modell zwar basierend auf den in FARKOR erfassten altersspezifischen Prävalenzen von Adenomen und fortgeschrittenen Adenomen als eine Ursache für eine höhere Darmkrebsinzidenz bei Personen mit familiärem Darmkrebsrisiko, aber es konnte in der Literatur keine valide Angabe zu der

Verweildauer der Adenome (d. h. zur präklinischen Phase) gefunden werden. Das Verhalten von Polypen bei Personen mit familiärer Vorbelastung ist noch nicht gut charakterisiert, insbesondere die Progressionsrate zu einem invasiven Krebs.

Eine weitere Limitation ist, dass ein Großteil der empirischen Daten zur Sensitivität und Spezifität der Screeningverfahren auf Studien mit nur einer einzigen Screening-Runde basieren. Zusätzliche Studien mit mehreren Screening-Runden sind erforderlich, um zu erfahren, ob und wie die Test-Performance bei wiederholten Screening-Untersuchungen variiert. Im vorliegenden Modell wurde eine bedingte Unabhängigkeit der Wiederholungsuntersuchungen angenommen, was bedeutet, dass keine systematischen falsch-negativen Ergebnisse für Adenome und Krebserkrankungen berücksichtigt wurden. Diese Annahme kann jedoch für den iFOBT nicht gelten, wenn zum Beispiel bestimmte Läsionen nie bluten. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, ob dies der Fall ist. Auch bei der Koloskopie könnten systematisch falsch-negative Befunde auftreten, wenn sich Läsionen beispielsweise hinter einer Kolonfalte befinden oder wenn flache Läsionen vorhanden sind (50). Wenn die Sensitivität der Tests bei nachfolgenden Screening-Runden geringer ist, könnte der in der vorliegenden Analyse berechnete jeweilige durchschnittliche Erwartungswert für den Nutzen einer Screeningstrategie hierdurch überschätzt und somit das jeweilige berechnete inkrementelle Schaden-Nutzen-Verhältnis unterschätzt sein. Zusätzlich wurde zwar die Größe der Adenome als Indikator für fortgeschrittene Adenome verwendet, aber das vorliegende Modell simuliert nicht explizit die Histologie des Adenoms und weder Form noch Lage des Adenoms wurden explizit berücksichtigt. Beobachtungsstudien (51-54) deuten auf eine geringere Mortalitätsreduktion bei proximalem im Vergleich zu distalem oder rektalem Krebs hin, was bedeutet, dass die Sensitivität des Tests je nach Ort unterschiedlich sein könnte.

Des Weiteren wurden die Analysen unter Annahme einer vollständigen und regelmäßigen Teilnahme am Screening und der perfekten Einhaltung der Vorsorgeuntersuchung, einschließlich aller Vorsorge-, Nachsorge- und Kontrolltests durchgeführt, was zu einer Vorhersage des maximal erreichbaren Nutzens sowie Schadens für jede Strategie führte. Der tatsächliche Nutzen einer KRK-Früherkennungsuntersuchung wird jedoch geringer ausfallen, da die Einhaltung der Empfehlungen erfahrungsgemäß in der Realität nicht perfekt ist. Die Einhaltung der Vorsorgeuntersuchungen ist eine entscheidende Komponente für die Wirksamkeit der Vorsorgeuntersuchungen. In der Realität lagen die Teilnehmeraten an der derzeit etablierten KRK-Früherkennungsuntersuchung mit der Koloskopie oder alternativ mit dem iFOBT basierend auf vom Zentralinstitut berichteten Daten für den Zeitraum 2003 bis 2014 für die anspruchsberechtigten Altersgruppen bei 20,4 % für Frauen und 20,8 % für Männer im internationalen Vergleich eher niedrig (26, 55).

Vor diesem Hintergrund ist die transparente Kommunikation von Schaden und Nutzen sowie das Aufrechterhalten der Wahl der Früherkennungsuntersuchung mit einer Koloskopie oder einem iFOBT von zentraler Bedeutung. Bei der Wahl zwischen einem auf Koloskopie basierendem oder einem auf iFOBT basierendem Screening ist weniger die Kosteneffektivität entscheidend, sondern die Akzeptanz der verschiedenen Früherkennungsmaßnahmen in den unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen. Da der Erfolg des Früherkennungsprogramms wesentlich von der Teilnahme und Screening-Adhärenz abhängt, sollte das für die entsprechende Person passende Programm ausgewählt werden. Eine nachvollziehbare und transparente Kommunikation von Schaden- und Nutzenaspekten ist hierbei ausschlaggebend für eine informierte Entscheidung.

Eine weitere Einschränkung der vorliegenden Analyseergebnisse ist, dass zwar selektierte alternative KRK-Screeningstrategien mit unterschiedlichen Screeningintervallen und/oder Alter bei Start und Ende des Screenings analysiert, jedoch nicht alle möglichen Handlungsalternativen

vollständig untersucht wurden. Alternative Screeningstrategien könnten jedoch das inkrementelle Schaden-Nutzen-Verhältnis verändern und sollten in zukünftigen Studien berücksichtigt werden (56). Beispielsweise wurde keine Strategie mit einer Koloskopie in einem kürzeren Abstand als 10 Jahre oder ein Screening mit einem durchgehend jährlichem iFOBT untersucht. Für weitere Forschungsschritte wäre zu berücksichtigen, dass der Einschluss weiterer Strategien mit ausgedehnteren Altersgruppen und Screeningintervallen zu größerem Nutzen, größerem Schaden und höheren Kosten führen kann.

Weiterhin waren die in der vorliegenden Analyse verwendeten Maße für den Nutzen und für die Belastung durch das Screening unvollständig. Der Nutzen des Screenings wurde anhand der gewonnenen Lebensjahre gegenüber keinem Screening gemessen und berücksichtigte nicht die Lebensqualität. Lebensqualitätsdaten in Form von Nutzwertgewichten für entdeckte stadienspezifische KRK-Fälle werden zwar in der Literatur (57) berichtet, jedoch werden keine Auswirkungen auf die Lebensqualität durch die KRK-Screening-Testverfahren oder durch Komplikationen bei der Koloskopie berichtet. Mit einer Berücksichtigung der Lebensqualität, aufgrund von Sorge und Angst vor dem Screening oder ein Unwohlsein während bzw. direkt nach einer Koloskopie, hätten sich in dieser Analyse möglicherweise alternative, im Modell evaluierte Screening-Strategien als optimal ergeben können. Als Annäherung für eine Berücksichtigung der Lebensqualitätseinbußen durch das Screening wurde die Anzahl der erforderlichen Koloskopien als Maß für die Belastung durch das Screening verwendet. Dies wurde gewählt, weil die Koloskopie die einzige Untersuchung ist, die alle Modalitäten betrifft und mit psychologischem Stress (Schaden) sowie medizinischen Komplikationen einhergehen kann. Alle Testverfahren sind belastend, jedoch auf unterschiedliche Weise. Idealerweise hätte man ein Maß gefunden, das die Belastung durch alle Tests berücksichtigt, aber dies erfordert subjektive Annahmen darüber, wie viele Tests einem anderen Test entsprechen (z. B. sind x iFOBT-Tests gleichwertig mit y Koloskopien, usw.). Die relative Belastung durch verschiedene Tests variiert wahrscheinlich individuell von Person zu Person, je nach den unterschiedlichen individuellen Präferenzen. Zukünftige Studien sollten alternative Maße für die Belastung durch das Screening in Betracht ziehen, die einen direkten Vergleich aller Screening-Strategien ermöglichen würden.

Eine der wichtigsten Limitationen der vorliegenden Entscheidungsanalyse ist die Unsicherheit darüber, welcher der verschiedenen Endpunkte für das Schaden-Nutzen-Verhältnis optimal für die Entscheidungsfindung ist. Darüber hinaus gibt es keine empirischen Daten zur Akzeptanzschwelle (von Frauen und Männern in Deutschland mit familiärem KRK-Risiko) für die maximale Anzahl von Belastungen durch das Screening, d. h. wie viele Fälle von Komplikationen oder wie viele Koloskopien insgesamt Frauen und Männer für akzeptabel halten, um einen KRK-Todesfall zu verhindern. Diese Akzeptanzschwelle kann erheblich variieren je nach Alter und Geschlecht der jeweiligen Person, ihren individuellen Präferenzen und ihrer individuellen Wahrnehmung der Schwere der Folgen einer Behandlung und ihrer Auswirkungen auf die individuelle Lebensqualität (58). In der Literatur wird in einer Studie aus England eine mediane Akzeptanzschwelle von 113 (95% Konfidenzintervall: 101 - 142) Überdiagnosen für eine 10%ige Reduktion und 205 (95% Konfidenzintervall: 152 - 235) Überdiagnosen für eine 50%ige Reduktion in der KRK-spezifischen Mortalität berichtet, wobei 5-7% der Befragten keine Überdiagnosen akzeptierten (59). Deshalb ist weitere Forschung erforderlich, um die Akzeptanzschwelle der Frauen und Männer in Deutschland für eine Überbehandlung bzw. für potenzielle Belastung gemessen an Koloskopien oder Komplikationen beim KRK-Screening zu ermitteln.

Zu guter Letzt ist anzumerken, dass die vorliegende Analyse als Grundlage für Entscheidungsträger in Deutschland zur Optimierung des etablierten KRK-Screenings und zur Ausgestaltung eines bevölkerungsbezogenen KRK-Screenings für Personen mit familiärem KRK-

Risiko dienen soll. Sie basieren auf einer entscheidungsanalytischen Simulation und sind nicht für die Entscheidungsfindung auf individueller Ebene gedacht, die Informationen über das persönliche Risiko und die individuellen Präferenzen einbeziehen würde. Die Bewertung von personalisierten Screening-Szenarien lag außerhalb des Rahmens der vorliegenden Studie.

In zukünftigen Forschungsstudien sollte die Höhe der Bereitschaft von Frauen und Männern in Deutschland für eine Screening-assoziierte Belastung untersucht werden bzw. wie viele Screeninguntersuchungen (Koloskopien) sie für einen vermiedenen Krebstodesfall akzeptieren würden. Zusätzlich sollten in entscheidungsanalytischen Studien weitere zusätzliche Screeningstrategien untersucht werden, darunter auch personalisierte Strategien, die die Screening-Historie und weitere individuelle Risikofaktoren berücksichtigen.

5. Schlussfolgerungen und Empfehlungen des Evaluators (Gesundheitsökonomische Evaluation)

Auf Basis der entscheidungsanalytischen Modellierungsergebnisse ist ein Screening bei Frauen und Männern mit nachgewiesenem familiärem KRK-Risiko basierend auf einer Koloskopie im Abstand von 10 Jahren oder alternativ einem zweijährlichen iFOBT im Alter zwischen 30 und 70 Jahren im Vergleich zur derzeit etablierten Früherkennungsuntersuchung ab einem Alter von 50 Jahren effektiv, gemessen an vermiedenen Todesfällen durch KRK, und als kosteneffektiv im deutschen Gesundheitssystem einzuordnen.

Bei der Wahl zwischen einem auf Koloskopie basierenden oder einem auf iFOBT basierenden Screening ist weniger die Kosteneffektivität entscheidend, sondern die Akzeptanz des jeweiligen Screeningprogramms bei den einzelnen Personen bzw. in unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen. Da der Erfolg des Screenings im Vergleich zum Screeningtest sehr viel mehr von der Teilnahme und Screening-Adhärenz abhängt, sollte das für die entsprechende Person passende Programm ausgewählt werden.

Die Ausgestaltung eines zukünftigen Früherkennungsprogramms im Rahmen der bundesweiten Regelversorgung sollte daher unter Berücksichtigung von Nutzen, Risiken und Kosteneffektivität durchgeführt werden. Dabei sollte der erwartete Nutzen einer Screeningmaßnahme immer ins Verhältnis gesetzt werden zu den Risiken bzw. dem erwarteten Schaden, um eine informierte Abwägung und Entscheidung unter Berücksichtigung aller Aspekte, für die am Screening Teilnehmenden und ihrer Präferenzen treffen zu können.

Basierend auf den hier präsentierten Analysen könnte ein Screening mit der Koloskopie ab einem Alter von 30 Jahren und bis zu einem Alter von 70 Jahren in einem Screeningintervall von 10 Jahren oder alternativ ein zweijährliches (oder je nach Zahlungsbereitschaft und Akzeptanz von potenziellem Schaden für eine Nutzeneinheit auch ein jährliches) Screening mit dem iFOBT ab einem Alter von 30 Jahren empfohlen werden.

Zusammenfassend konnte die vorliegende gesundheitsökonomische Evaluation unter Einbezug der FARKOR-Studiendaten zeigen, dass das Herabsetzen des Eintrittsalters für ein KRK-Screening auf 30 Jahre bei Personen mit einer positiven Anamnese für ein familiäres KRK-Risiko unter Berücksichtigung des erwarteten Nutzens, Schadens und Ressourcenverbrauchs als effektiv und kosteneffektiv bezeichnet werden kann.

Als wichtige Limitation ist anzumerken, dass in dieser Studie die Bewertung der Kosteneffektivität im Vordergrund stand. Für die Empfehlung im Rahmen von klinischen Leitlinien wäre jedoch auch

Akronym: FARKOR

Förderkennzeichen: 01NVF17026

eine explizite Nutzen-Schaden-Analyse anzustellen. In diesem Bericht wurden bereits inkrementelle Nutzen-Schaden-Verhältnisse für selektierte Schadensendpunkte für die verschiedenen Strategien dargestellt, die einen Hinweis darauf geben, dass das Screeningintervall im iFOBT Screening der Akzeptanz des Schaden-Nutzenverhältnisses angepasst werden sollte.

Auch kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob eine Kombination von vorherigem bevölkerungsweitem Screening auf ein familiäres KRK-Risiko mit einem nachfolgenden Angebot einer KRK-Früherkennungsuntersuchung für Personen mit nachgewiesenem familiärem KRK-Risiko kosteneffektiv ist. Hierzu sollten zukünftig entscheidungsanalytische Modellierungen durchgeführt werden, wenn eine verbesserte Evidenz für die Güte von solchen Erhebungsinstrumenten vorhanden ist.

Eine weitere Limitation liegt darin, dass im Rahmen dieser Studie nicht alle möglichen Strategien berücksichtigt werden konnten. Für weitere Forschungsschritte wäre zu berücksichtigen, dass der Einschluss weiterer Strategien mit ausgedehnteren Altersgruppen zu größerem Nutzen, größerem Schaden und höheren Kosten führen könnte. Das Nutzen-Schaden-Kosten Verhältnis für solche Strategien wäre in weiteren Analysen zu veranschaulichen.

6. Literaturverzeichnis

1. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. Cost-Effectiveness in Health and Medicine: Oxford University Press; 1996.
2. Hunink MGM, Weinstein, M. C., Wittenberg, E., Drummond, M. F., Pliskin, J. S., Wong, J. B., Wong, J. B., & Glasziou, P. P. Decision making in health and medicine: Integrating evidence and values. 2nd ed: Cambridge University Press; 2014.
3. Siebert U, Alagoz O, Bayoumi AM, Jahn B, Owens DK, Cohen DJ, Kuntz KM. State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--3. Value Health. 2012;15(6):812-20.
4. Siebert U, Alagoz O, Bayoumi AM, Jahn B, Owens DK, Cohen DJ, Kuntz KM. State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--3. Medical Decision Making. 2012;32:690-77.
5. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. Med Decis Making. 1993;13(4):322-38.
6. Siebert U. When should decision-analytic modeling be used in the economic evaluation of health care? The European Journal of Health Economics, formerly: HEPAC. 2003;4(3):143-50.
7. Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM. Modeling Good Research Practices—Overview:A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force—1. Medical Decision Making. 2012;32(5):667-77.
8. Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM. Modeling Good Research Practices—Overview:A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force—1. Value in Health 2012;15:796-803.
9. Hassan C, Quintero E, Dumonceau JM, Regula J, Brandao C, Chaussade S, Dekker E, Dinis-Ribeiro M, Ferlitsch M, Gimeno-Garcia A, Hazewinkel Y, Jover R, Kalager M, Loberg M, Pox C, Rembacken B, Lieberman D. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy. 2013;45(10):842-51.
10. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1. 2019 28.07.2021 [cited AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL. Available from: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/> [Accessed: 28/07/2021].
11. Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET). Colorectal cancer models overview. Available online from: <https://resources.cisnet.cancer.gov/registry/site-summary/colorectal/> [Accessed: 28/07/2021].
12. EUnetHTA. Methods for health economic evaluations – A guideline based on current practices in Europe2015. Available from: https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/03/Methods_for_health_economic_evaluations.pdf.
13. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)-- explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value Health. 2013;16(2):231-50.
14. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, Briggs AH, Carswell C, Caulley L, Chaiyakunapruk N, de Bekker-Grob E, Greenberg D, Loder E, Mauskopf J, Mullins CD, Petrou S, Pwu RF, Staniszewska S. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. Bjpg. 2022;129(3):336-44.
15. Goede SL, van Roon AHC, Reijerink JCIY, van Vuuren AJ, Lansdorp-Vogelaar I, Habbema JDF, Kuipers EJ, van Leerdam ME, van Ballegooijen M. Cost-effectiveness of one versus two sample faecal immunochemical testing for colorectal cancer screening. Gut. 2013;62(5):727-34.
16. Jahn B, Sroczynski G, Bundo M, Muhlberger N, Puntscher S, Todorovic J, Rochau U, Oberaigner W, Koffijberg H, Fischer T, Schiller-Fruehwirth I, Ofner D, Renner F, Jonas M, Hackl M, Ferlitsch M, Siebert

U. Effectiveness, benefit harm and cost effectiveness of colorectal cancer screening in Austria. BMC gastroenterology. 2019;19(1):209.

17. Hoffmann S, Crispin A, Lindoerfer D, Sroczyński G, Siebert U, Mansmann U, Consortium F. Evaluating the effects of a risk-adapted screening program for familial colorectal cancer in individuals between 25 and 50 years of age: study protocol for the prospective population-based intervention study FARKOR. BMC gastroenterology. 2020;20(1):131.

18. DESTATIS. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre, Nationalität/Geschlecht/Familienstand. Stichtag 31.12.2019. [Accessed: 01/11/2020]. Available from: <https://www-genesis.destatis.de/>.

19. Robert Koch Institut-Zentrum für Krebsregisterdaten. Inzidenz Darmkrebs (C18-C20) nach Alter und Geschlecht. Letzte Aktualisierung: 16.03.2021. Datenabfrage. [Accessed: 06/01/2021]. 2021. Available from: www.krebsdaten.de/abfrage.

20. Hemminki K, Li X. Familial colorectal adenocarcinoma from the Swedish Family-Cancer Database. Int J Cancer. 2001;94(5):743-8.

21. DESTATIS. Sterbetafel (Periodensterbetafel): Deutschland, Jahre, Geschlecht, Vollendetes Alter. [Accessed: 23/11/2020] 2017/19 [Available from: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12621-0001&bypass=true&levelindex=0&levelid=1606127446797#abreadcrumb>

22. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben C18-C20: Darmtumor. [Accessed: 01/12/2020].2013. Available from: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C1820_06_20131210_1988-1997.pdf.

23. Brenner H, Jansen L, Ulrich A, Chang-Claude J, Hoffmeister M. Survival of patients with symptom- and screening-detected colorectal cancer. Oncotarget. 2016;7(28):44695-704.

24. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7. Med Decis Making. 2012;32(5):733-43.

25. Cardoso R, Zhu A, Guo F, Heisser T, Hoffmeister M, Brenner H. Inzidenz und Mortalität proximaler und distaler kolorektaler Karzinome in Deutschland. Trends in der Ära der Vorsorgekoloskopie. Dtsch Arztebl Int. 2021;118: 281-7.

26. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland (ZI). Inanspruchnahme der Darmkrebsfrüherkennung in den Jahren 2008 bis 2018: eine Bestandaufnahme auf Basis bundesweiter Vertragsärztlicher Abrechnungsdaten. Jahresbericht 2018. Erstellt im Auftrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung.2020. Available from: <https://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=108>.

27. Armstrong CP, Whitelaw SJ. Death from unsuspected colorectal cancer. Ann R Coll Surg Engl. 1989;71(1):20-2.

28. Heisser T, Weigl K, Hoffmeister M, Brenner H. Age-specific sequence of colorectal cancer screening options in Germany: A model-based critical evaluation. PLOS Medicine. 2020;17(7):e1003194.

29. Brenner H, Haug U, Hundt S. Sex differences in performance of fecal occult blood testing. Am J Gastroenterol. 2010;105(11):2457-64.

30. Brenner H, Qian J, Werner S. Variation of diagnostic performance of fecal immunochemical testing for hemoglobin by sex and age: results from a large screening cohort. Clin Epidemiol. 2018;10:381-9.

31. Gies A, Bhardwaj M, Stock C, Schrotz-King P, Brenner H. Quantitative fecal immunochemical tests for colorectal cancer screening. Int J Cancer. 2018;143(2):234-44.

32. Gies A, Cuk K, Schrotz-King P, Brenner H. Direct Comparison of Diagnostic Performance of 9 Quantitative Fecal Immunochemical Tests for Colorectal Cancer Screening. Gastroenterology. 2018;154(1):93-104.

33. Grobbee EJ, Wieten E, Hansen BE, Stoop EM, de Wijkerslooth TR, Lansdorp-Vogelaar I, Bossuyt PM, Dekker E, Kuipers EJ, Spaander MC. Fecal immunochemical test-based colorectal cancer screening: The gender dilemma. *United European Gastroenterol J.* 2017;5(3):448-54.
34. Khalid-de Bakker CA, Jonkers DM, Sanduleanu S, de Bruïne AP, Meijer GA, Janssen JB, van Engeland M, Stockbrügger RW, Masclee AA. Test performance of immunologic fecal occult blood testing and sigmoidoscopy compared with primary colonoscopy screening for colorectal advanced adenomas. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011;4(10):1563-71.
35. van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, Bossuyt PM, van Deventer SJ, Dekker E. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(2):343-50.
36. Zhao S, Wang S, Pan P, Xia T, Chang X, Yang X, Guo L, Meng Q, Yang F, Qian W, Xu Z, Wang Y, Wang Z, Gu L, Wang R, Jia F, Yao J, Li Z, Bai Y. Magnitude, Risk Factors, and Factors Associated With Adenoma Miss Rate of Tandem Colonoscopy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2019;156(6):1661-74.e11.
37. Launois R, Le Moine JG, Uzzan B, Fiestas Navarrete LI, Benamouzig R. Systematic review and bivariate/HSROC random-effect meta-analysis of immunochemical and guaiac-based fecal occult blood tests for colorectal cancer screening. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26(9):978-89.
38. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland (ZI). Früherkennungskoloskopie. Jahresbericht 2018. Erstellt im Auftrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. 2020. Available from: https://www.zi.de/fileadmin/pdf/Koloskopie_Jahresbericht_2018.pdf.
39. Haug U, Engel S, Verheyen F, Linder R. Estimating colorectal cancer treatment costs: a pragmatic approach exemplified by health insurance data from Germany. *PLoS One.* 2014;9(2):e88407.
40. Severin F, Stollenwerk B, Holinski-Feder E, Meyer E, Heinemann V, Giessen-Jung C, Rogowski W. Economic evaluation of genetic screening for Lynch syndrome in Germany. *Genetics in Medicine.* 2015;17(10):765-73.
41. Cost adjustment to target price year using the Gross Domestic Product deflator index in the EPPI-Centre Cost Converter. URL: <http://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/default.aspx>. 2021.
42. Tan-Torres Edejer T, Baltussen R, T. A, Hutubessy R, Acharya A, Evans D, Murray D, Murray C. MAKING CHOICES IN HEALTH: WHO GUIDE TO COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS. 2003. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42699>.
43. DESTATIS. Volkswirtschaftliche Gesamtrechnungen Bruttoinlandsprodukt (BIP). [Accessed: 01/11/2020]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Wirtschaft/Volkswirtschaftliche-Gesamtrechnungen-Inlandsprodukt/Tabellen/bip-bubbles.html>.
44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 6.1 (vom 24.01.2022). 2022. Available from: <https://www.iqwig.de/uebersichtsseiten/methoden/methodenpapier/>.
45. [Institute for Quality and Efficiency in Health Care, Germany: Cost-Effectiveness of Venlafaxin, Duloxetine, Bupropion and Mirtazapin in Comparison to Other Reimbursed Medications.] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG Projekt G09-01: Kosten-Nutzen-Bewertung von Venlafaxin, Duloxetine, Bupropion und Mirtazapin im Vergleich zu weiteren verordnungsfähigen medikamentösen Behandlungen. Abschlussbericht. In: Externe Sachverständige: Siebert U, Sroczynski G, Esteban Guerra E, Conrad-Franks A, Schnell-Inderst P, Stürzlinger H, Zsifkov J, Rosian I; IQWiG Mitarbeiter: Gerber-Grote A, Sandmann FG, Lhachimi SK, Seidl A, Wagner C, Kiefer C, Sturtz S, Reken S, Wieseler B, Böhrer YB, Bender R, ed. Köln: IQWiG, 2013;484. URL: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitssoekonomie/g09-01-kosten-nutzen-bewertung-von-venlafaxin-duloxetin-bupropion-und-mirtazapin-im-vergleich-zu-weiteren-verordnungsfahigen-medikamentoesen-behandlungen.1256.html>.
46. Dillon M, Flander L, Buchanan DD, Macrae FA, Emery JD, Winship IM, Boussioutas A, Giles GG, Hopper JL, Jenkins MA, Ait Ouakrim D. Family history-based colorectal cancer screening in Australia: A

modelling study of the costs, benefits, and harms of different participation scenarios. *PLoS Med.* 2018;15(8):e1002630.

47. Naber SK, Kuntz KM, Henrikson NB, Williams MS, Calonge N, Goddard KAB, Zallen DT, Ganiats TG, Webber EM, Janssens A, van Ballegooijen M, Zauber AG, Lansdorp-Vogelaar I. Cost Effectiveness of Age-Specific Screening Intervals for People With Family Histories of Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2018;154(1):105-16.e20.
48. Ouakrim DA, Boussioutas A, Lockett T, Hopper JL, Jenkins MA. Cost-effectiveness of family history-based colorectal cancer screening in Australia. *BMC Cancer.* 2014;14(1):261.
49. Ramsey SD, Wilschut J, Boer R, van Ballegooijen M. A decision-analytic evaluation of the cost-effectiveness of family history-based colorectal cancer screening programs. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(8):1861-9.
50. Kim NH, Jung YS, Jeong WS, Yang H-J, Park S-K, Choi K, Park DI. Miss rate of colorectal neoplastic polyps and risk factors for missed polyps in consecutive colonoscopies. *Intestinal research.* 2017;15(3):411-8.
51. Baxter NN, Warren JL, Barrett MJ, Stukel TA, Doria-Rose VP. 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):2664-9.
52. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Rickert A, Hoffmeister M. Protection from colorectal cancer after colonoscopy: a population-based, case-control study. *Ann Intern Med.* 2011;154(1):22-30.
53. Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, Stegmaier C, Altenhofen L, Haug U. Protection from right- and left-sided colorectal neoplasms after colonoscopy: population-based study. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(2):89-95.
54. Singh H, Nugent Z, Demers AA, Kliewer EV, Mahmud SM, Bernstein CN. The reduction in colorectal cancer mortality after colonoscopy varies by site of the cancer. *Gastroenterology.* 2010;139(4):1128-37.
55. Steffen AH, J. , Hagen B, Akmatov MB, J. Inanspruchnahme der Darmkrebsfrüherkennung in den Jahren 2009 bis 2018: eine Bestandsaufnahme auf Basis bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 20/02.2020 02/04/2021. Available from: <https://doi.org/10.20364/VA-20.02>.
56. O'Mahony JF, Naber SK, Normand C, Sharp L, O'Leary JJ, de Kok IMCM. Beware of Kinked Frontiers: A Systematic Review of the Choice of Comparator Strategies in Cost-Effectiveness Analyses of Human Papillomavirus Testing in Cervical Screening. *Value in Health.* 2015;18(8):1138-51.
57. Ness RM, Holmes AM, Klein R, Dittus R. Utility valuations for outcome states of colorectal cancer. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(6):1650-7.
58. Jones RM, Woolf SH, Cunningham TD, Johnson RE, Krist AH, Rothenich SF, Vernon SW. The relative importance of patient-reported barriers to colorectal cancer screening. *Am J Prev Med.* 2010;38(5):499-507.
59. Van den Bruel A, Jones C, Yang Y, Oke J, Hewitson P. People's willingness to accept overdetection in cancer screening: population survey. *Bmj.* 2015;350:h980.

7. Anhang

Nicht zutreffend.

Akronym: FARKOR
Förderkennzeichen: 01NVF17026

8. Anlagen

Nicht zutreffend.