

Beschlussfassung vom 05.08.2020 zur Vorprüfung 2020

Der BfS-Bericht zur Vorprüfung 2020 wurde mit der Sachverständigengruppe konsentiert. Das Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit (BMU) hat mit Schreiben vom 05.08.2020 der Vorprüfung 2020 zugestimmt und insbesondere der Priorisierung für die ausführliche Begutachtung der Brustkrebsfrüherkennung mittels Röntgenmammographie für Frauen im Alter von 70-74 Jahren. Das BMU bittet darum, die ausführliche Begutachtung gemäß der allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur wissenschaftlichen Bewertung von Früherkennungsuntersuchungen zur Ermittlung nicht übertragbarer Krankheiten (StrISchGVwV-Früherkennung) für die Früherkennung von Brustkrebs mittels Röntgenmammographie bei Frauen ab 70 Jahren durchzuführen. Die Bewertung soll dabei explizit auch Frauen über 74 Jahren einbeziehen.

Vorprüfung 2020

gemäß

Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur wissenschaftlichen Bewertung von Früherkennungsuntersuchungen zur Ermittlung nicht übertragbarer Krankheiten (StrlSchGVwV-Früherkennung)

Identifizierung von Früherkennungsuntersuchungen

In einer orientierenden Durchsicht der aktuellen wissenschaftlichen Literatur im Januar 2020 wurde nach Früherkennungsverfahren mit Anwendung ionisierender Strahlung oder radioaktiver Stoffe gesucht. Dabei wurden in erster Linie elektronische Literaturlistenbanken anhand von Schlagworten durchsucht. Zudem wurden Diskurse der Fachöffentlichkeit, beispielsweise auf Informationsplattformen und Nachrichtenportalen, berücksichtigt (u. a. Newsletter von AuntMinnie und www.aerzteblatt.de). Weiterhin wurden die Ergebnisse der Vorprüfung aus dem Jahr 2019 bei der Durchsicht mit einbezogen.

Die identifizierten Untersuchungsverfahren wurden anhand der folgenden Kriterien der StrlSchGVwV-Früherkennung bewertet:

- Es handelt sich um ein nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft anerkanntes Untersuchungsverfahren.
- Bei der Früherkennungsuntersuchung soll eine Erkrankung erfasst werden, bei der es sich um eine schwere Krankheit handelt.
- Die Krankheit ist in einem Frühstadium feststellbar.
- Es ist eine Therapieform etabliert und verfügbar, die insbesondere im Frühstadium effektiv ist.
- Eine Zielgruppe ist unter Berücksichtigung von Risikofaktoren definierbar.
- Die Krankheit hat eine hohe Prävalenz.

Zur Überprüfung der Kriterien wurden Informationen aus Studienpublikationen, Leitlinien, Health Technology Assessment-Berichten sowie epidemiologische Daten und Statistiken der Gesundheitsberichterstattung herangezogen.

Es wurden insbesondere drei Früherkennungsuntersuchungen identifiziert, welche die Kriterien für eine ausführliche Begutachtung erfüllen:

- Erstmals wurde die Röntgen-Mammographie als klinisch anerkanntes und auch in der Früherkennung etabliertes Verfahren zur Detektion von Brustkrebs bei Frauen von 70-74 Jahren als mögliches Früherkennungsuntersuchungsverfahren identifiziert. Für die Altersgruppe der 50- bis 69-Jährigen ist in Deutschland ein qualitätsgesichertes Mammographie-Screening-Programm seit vielen Jahren etabliert. Die Initiative der Europäischen Kommission zu Brustkrebs (ECIBC) hat kürzlich die bedingte Empfehlung ausgesprochen, bestehende Programme auf die Gruppe der 70- bis 74-jährigen Frauen zu erweitern.
- Die Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) stellt den diagnostischen Goldstandard für die Osteoporose dar und ist auch geeignet, das Frakturrisiko vorherzusagen. Für eine Ausweitung der DXA auf den Früherkennungsbereich liegen randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit klinisch relevanten Endpunkten vor, welche Hinweise auf einen möglichen Nutzen zeigen. Die US Preventive Services Taskforce empfiehlt das DXA-Screening zur Prävention osteoporotischer Frakturen bei Frauen ab 65 Jahre.
- Der Goldstandard zur Darmkrebsfrüherkennung ist die „reale“ Koloskopie. Sie bietet den Vorteil, dass bereits während der Früherkennungsuntersuchung Darmpolypen und Adenome entfernt sowie Biopsien zur histologischen Untersuchung entnommen werden können. Die CT-Kolonographie (CTC) ist als Untersuchungsverfahren zur Diagnose von Neoplasien anerkannt. Derzeit sind keine RCT verfügbar, welche die CTC als Früherkennungsuntersuchung des kolorektalen Karzinoms hinsichtlich einer Mortalitätsreduktion untersucht haben. Studien zum Vergleich der Detektionsrate bei realer Koloskopie und CTC liegen vor, liefern aber ein uneinheitliches Bild. Die CTC stellt möglicherweise eine Alternative z. B. bei bestehenden Kontraindikationen für eine reale Koloskopie dar.

Erfüllung der Kriterien nach StrlSchGVwV-Früherkennung

	Schwere Krankheit	Hohe Prävalenz	Frühstadium erkennbar	Effektive Therapie	Klare Zielgruppe	Anerkanntes Verfahren im Rahmen der Heilkunde
Brustkrebs bei Frauen zwischen 70 und 74 Jahren	Ja Führende Krebstodesursache bei Frauen	Ja Häufigste Krebserkrankung bei Frauen	Ja Mikrokalk oder Veränderungen der Gewebsarchitektur in der Mammographie	Ja Therapeutische Vorteile durch Operation früher Stadien	Ja Frauen zwischen 70 und 74 Jahren	Ja Darüber hinaus existiert ein qualitätsgesichertes Mammographie-Screening-Programm für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren zur Diagnose von Brustkrebs

	Schwere Krankheit	Hohe Prävalenz	Frühstadium erkennbar	Effektive Therapie	Klare Zielgruppe	Anerkanntes Verfahren im Rahmen der Heilkunde
Osteoporose	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
	Frakturen, Schmerzen, Funktionsbeeinträchtigung	15-24 % der Frauen ab 60 Jahren betroffen	Osteoporose ohne Fraktur	Medikamentöse Therapie mit Nutzen für klinisch bedeutsame Frakturen	Post-menopausale Frauen als Risikogruppe	DXA als Goldstandard für die Diagnose von Osteoporose
Darmkrebs	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
	Dritthäufigste Krebstodesursache bei Männern und Frauen; 5-Jahres-Überlebensrate ca. 50 %	Dritt- und zweithäufigste Krebserkrankung bei Männern bzw. Frauen	Langsam wachsende Darmpolypen (Adenome)	Unterbrechung der Adenom-Karzinom-Sequenz durch Entfernung von Darmpolypen während realer Koloskopie	Männer und Frauen ab 50 Jahren	CTC zur Diagnose von Darmpolypen und anderen Veränderungen der Darmwand geeignet

CTC: Computed tomographic colonography (CT-Kolonographie); DXA: Dual-Röntgen-Absorptiometrie

Priorisierung für die ausführliche Begutachtung

Da mehrere Verfahren für eine ausführliche Begutachtung infrage kommen, schlägt das BfS eine Priorisierung der Themen vor. Diese orientiert sich an der wissenschaftlichen Datenlage sowie der Relevanz für die gesundheitliche Versorgung in Deutschland:

- (1) Die **Mammographie für Frauen zwischen 70 und 74 Jahren** sollte prioritär einer ausführlichen Begutachtung unterzogen werden, da eine hinreichende Evidenz von Studien aus Kanada und den USA vorliegt sowie Empfehlungen der WHO und der ECIBC dies unterstützen.
- (2) Für die **DXA** liegen valide Screening-Studien zu klinisch relevanten Endpunkten vor, welche - bei nur geringem Strahlenrisiko - einen Hinweis auf einen Nutzen geben. Da die Untersuchung Relevanz für die gesundheitliche Versorgung in Deutschland hat, sollte sie einer ausführlichen Begutachtung unterzogen werden - jedoch nicht prioritär.
- (3) In Deutschland existiert bereits ein Früherkennungsangebot zur Darmkrebsfrüherkennung mittels realer Koloskopie, welches 2019 in ein organisiertes Früherkennungsprogramm mit Einladungswesen überführt wurde. Vorliegende Studien lassen erkennen, dass die **CTC** eine Alternative für eine reale Koloskopie bei bestehenden Kontraindikationen darstellen könnte. Es fehlt bislang jedoch eine valide Evidenzbasis hinsichtlich eines relevanten Endpunktes wie der Mortalitätsreduktion. Angesichts dieser Lage ist die CTC in der Begutachtung zurückzustellen.

Anlagen

Anlage 1: Mammographie-Screening zur Brustkrebsfrüherkennung für Frauen zwischen 70 und 74 Jahren

Anlage 2: Dual-Röntgen-Absorptiometrie zur Früherkennung der Osteoporose

Anlage 3: Virtuelle Koloskopie zur Früherkennung des kolorektalen Karzinoms

Vorprüfung

Mammographie-Screening zur Brustkrebsfrüherkennung für Frauen zwischen 70 und 74 Jahren

1. Gesundheitsproblem

Als Brustkrebs (Mammakarzinom) werden bösartige Neubildungen der Brustdrüse bezeichnet. Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung und krebsbedingte Todesursache bei Frauen in Deutschland. Mammakarzinome werden, wenn sie fortschreiten, oft als Knoten oder Verhärtungen in der Brust wahrgenommen, gerade Frühstadien machen sich jedoch oft nicht bemerkbar.

Im Jahr 2016 erkrankten 68.950 Frauen an Brustkrebs und 18.570 starben daran. Das Lebenszeitrisko für Frauen an Brustkrebs zu erkranken beträgt 12,2 %, oder umgerechnet erkrankt eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens (RKI 2019). Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 87 % (www.krebsdaten.de/brustkrebs, Stand 17.12.2019, Abruf am 28.02.2020).

Für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren gibt es in Deutschland ein Mammographie-Screening-Programm zur Früherkennung von Brustkrebs. Dieses unterliegt einer kontinuierlichen Evaluation der Prozess- und Ergebnisqualität. Die Ergebnisse werden regelmäßig veröffentlicht und dokumentieren ein insgesamt sehr hohes Qualitätsniveau.

2. Diagnostik und Früherkennung

Für die Altersgruppe der 50- bis 69-jährigen Frauen existiert in Deutschland ein organisiertes und qualitätsgesichertes Früherkennungsprogramm mittels Röntgen-Mammographie (Krebsfrüherkennungs-Richtlinie, Gemeinsamer Bundesausschuss 2019: Kapitel III Früherkennung von Brustkrebs durch Mammographie-Screening). Darüber hinaus haben alle Frauen über 30 Jahre Anspruch auf eine jährliche Tastuntersuchung der Brustdrüse (oKFE-Richtlinie, Gemeinsamer Bundesausschuss 2019). Im Rahmen des Mammographie-Screening-Programms werden die Frauen der Zielgruppe im Abstand von 2 Jahren zur Teilnahme eingeladen, wobei jeweils Röntgenaufnahmen beider Brüste in jeweils zwei Ebenen angefertigt werden. Diese werden von zwei Radiologen unabhängig voneinander beurteilt. Ergibt sich der Verdacht auf ein Mammakarzinom, erfolgt eine Abklärung mittels weiterer Bildgebung (Zusatzaufnahmen, Ultraschall oder MRT) sowie Biopsie und ggf. bei Nachweis eines bösartigen Befundes die entsprechende Therapie (Krebsfrüherkennungs-Richtlinie, Gemeinsamer Bundesausschuss 2019).

Die Mammographie zur Früherkennung ist insgesamt mit einer vergleichsweise geringen Strahlenexposition verbunden. Da das Strahlenrisiko mit zunehmendem Alter abnimmt, sind mammographische Untersuchungen im Alter von 70 bis 74 Jahren nicht kritischer einzuordnen, als diejenigen im bereits bestehenden Mammographie-Screening-Programm.

Die Mammographie ist laut der deutschen und europäischen Leitlinien die einzige zur Brustkrebs-Früherkennung empfohlene Maßnahme (Schünemann et al., 2019; Leitlinienprogramm Onkologie 2019). Diagnostische Verfahren, die ohne ionisierende Strahlung auskommen, wie die Kernspintomographie (MRT) oder Ultraschall-Untersuchungen werden von den Leitlinien nicht empfohlen.

3. Therapie im Frühstadium

Für Mammakarzinome in lokoregional begrenzten Stadien stellt die Operation - wo möglich die Brust-erhaltende Therapie mit nachfolgender Bestrahlung der betreffenden Brust - das Vorgehen der Wahl dar (Leitlinienprogramm Onkologie 2019). Bei Mammakarzinomen im Stadium I (kleiner Tumor ohne Lymphknoten- oder Fernmetastasen) ist das 5-Jahres-Überleben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung nicht eingeschränkt (RKI 2019). Bei lokal fortgeschrittenen Stadien wird die komplette Entfernung der betreffenden Brust (Mastektomie) empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie 2019).

Im metastasierten Stadium liegt der Schwerpunkt auf einer systemischen Therapie. Abhängig vom Vorhandensein bestimmter Rezeptoren auf dem Tumorgewebe und weiteren Faktoren kann dies eine endokrine (z. B. antihormonelle) Therapie, eine Antikörper- oder eine Chemotherapie sein (Leitlinienprogramm Onkologie 2019). Bei Mammakarzinomen im Stadium IV (Vorliegen von Fernmetastasen) beträgt das 5-Jahres-Überleben 29 % (RKI 2019).

4. Aktuelle Studien und existierende wissenschaftliche Bewertungen

Für die Altersgruppe der 50- bis 69-Jährigen wird die Röntgen-Mammographie zur Früherkennung von Brustkrebs international empfohlen (Schünemann et al., WHO 2014, Siu & U.S. Preventive Services Task Force 2016). Das in Deutschland etablierte Mammographie-Screening-Programm deckt diese Altersgruppe ab (Krebsfrüherkennungs-Richtlinie, Gemeinsamer Bundesausschuss 2019).

Andere Länder bieten vergleichbare Reihenuntersuchungen mittels Mammographie teils auch für ältere Frauen an, z. B. Frankreich bis 74 Jahre, die Niederlande bis 75 Jahre und Kanada in einzelnen Provinzen bis 79 Jahre (IARC 2016).

In zwei randomisiert-kontrollierten Studien wurde in Schweden im Zeitraum von 1976 bis 1984 der Nutzen der Mammographie auch für 70- bis 74-jährige Frauen untersucht (Tabar et al. 2002, Nyström et al. 2002). Für beide Studien gemeinsam (ECIBC 2019) zeigte sich für diese Altersgruppe keine statistisch signifikante Reduktion der Brustkrebsmortalität (risk ratio von 0,77; 95%-Konfidenzintervall: 0,54-1,09).

In einer aktuelleren Publikation haben Coldman et al. (2014) in einer groß angelegten Kohortenstudie die Mortalität von Teilnehmerinnen gegenüber Nicht-Teilnehmerinnen am kanadischen Mammographie-Screening verglichen. Sie finden für die Altersgruppe der 70- bis 74-Jährigen eine signifikante Brustkrebs-spezifische Mortalitätsreduktion von 35 % (standardised mortality ratio von 0,65; 95%-Konfidenzintervall: 0,56-0,74).

In einer neu erschienenen Publikation beschreiben García-Albéniz et al. (2020) in einer US-amerikanischen Beobachtungsstudie für 70- bis 74-jährige Frauen, die das Mammographie-Screening auch nach dem 69. Lebensjahr fortgesetzt haben, ein statistisch signifikant reduziertes Risiko, in den nächsten 8 Jahren an Brustkrebs zu versterben (hazard ratio von 0,78; 95%-Konfidenzintervall: 0,63-0,95).

Kürzlich haben die Initiative der Europäischen Kommission zu Brustkrebs (ECIBC) und die WHO die Empfehlung ausgesprochen, eine Früherkennung mittels Mammographie auch für Frauen in der Altersgruppen von 70 bis 74 Jahren anzubieten, wenn diese im Rahmen eines organisierten Früherkennungsprogramms erfolgt (Schünemann et al. 2019, WHO 2014). Auch die U.S. Preventive Services Task Force empfiehlt die Röntgen-Mammographie zur Früherkennung bis zu einem Alter von 74 Jahren (Siu & U.S. Preventive Services Task Force 2016).

5. Zusammenfassende Bewertung

Bei Brustkrebs handelt es sich um eine häufige und schwere Erkrankung, deren Prognose sich durch frühere Therapie deutlich verbessern lässt. Die Mammographie ist ein klinisch anerkanntes und in der Früherkennung etabliertes Verfahren zur Detektion von Brustkrebsfrühstadien. Eine Erweiterung der Zielgruppe um die 70- bis 74-jährigen Frauen für eine Früherkennung ist bereits von einigen Ländern umgesetzt und wird derzeit in Deutschland diskutiert.

Bezogen auf die Kriterien gemäß Kapitel 3.1 StrISchGVwV-Früherkennung ergibt sich folgendes Bild:

Kriterium	Schwere Krankheit	Hohe Prävalenz	Frühstadium erkennbar	Effektive Therapie	Klare Zielgruppe	Anerkanntes Verfahren
Bewertung	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Begründung	Führende Krebstodesursache bei Frauen	Häufigste Krebserkrankung bei Frauen	Mikrokalk oder Veränderungen der Gewebearchitektur in der Mammographie	Therapeutische Vorteile durch Operation früher Stadien	Frauen zwischen 70 und 74 Jahren	Bereits implementiertes Mammographie-Screening-Programm für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren

Das Mammographie-Screening für Frauen zwischen 70 und 74 Jahren stellt sich als potentieller Kandidat für eine ausführliche Bewertung gemäß Punkt 3.2 StrISchGVwV-Früherkennung dar. Es liegen einzelne, jedoch ältere randomisierte klinische Studien sowie mindestens eine neuere, methodisch gute Kohortenstudie zur Effektivität des Mammographie-Screenings in dieser Altersgruppe vor, die Hinweise auf einen relevanten Nutzen geben. Diese Früherkennungsuntersuchung sollte in der Hauptprüfung prioritär bewertet werden.

Literatur

Agency for Research on Cancer (IARC), IARC Handbooks of Cancer Prevention, Volume 15, Breast cancer screening, Lyon 2016

Coldman, A., et al. (2014). "Pan-Canadian study of mammography screening and mortality from breast cancer." J Natl Cancer Inst 106(11).

European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC): European guidelines on breast cancer screening and diagnosis, Evidence profile (2019); <https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/european-breast-cancer-guidelines/screening-ages-and-frequencies/women-70-74> (Zugriff am 25.02.2020)

García-Albéniz X, Hernán MA, Logan RW, et al. Continuation of Annual Screening Mammography and Breast Cancer Mortality in Women Older Than 70 Years. Ann Intern Med. 2020; [Epub ahead of print 25 February 2020]. doi: <https://doi.org/10.7326/M18-1199>

Jahresbericht Evaluation 2017. Deutsches Mammographie-Screening-Programm. Kooperationsgemeinschaft Mammographie, Berlin, Oktober 2019

Jahresbericht Qualitätssicherung 2017. Ergebnisse des Deutschen Mammographie-Screening-Programms. Kooperationsgemeinschaft Mammographie, Berlin, Oktober 2019

Anlage 1

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.2, 2019 AWMF Registernummer: 032-045OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>

Nyström, L., et al. (2002). "Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials." *Lancet* 359(9310): 909-919.

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungs-Richtlinie/KFE-RL) (2019), <https://www.g-ba.de/richtlinien/17/> (Zugriff am 17.02.2020)

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-Richtlinie/oKFE-RL) (2019); <https://www.g-ba.de/richtlinien/104/> (Zugriff am 24.02.2020)

Robert-Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2015/2016, 12. Ausgabe. Berlin 2019

Schünemann, H. J., et al. (2019). "Breast Cancer Screening and Diagnosis: A Synopsis of the European Breast Guidelines." *Ann Intern Med*.

Siu AL; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement [published correction appears in *Ann Intern Med*. 2016 Mar 15;164(6):448]. *Ann Intern Med*. 2016;164(4):279–296. doi:10.7326/M15-2886

Tabar, L., et al. (2002). "All-cause mortality among breast cancer patients in a screening trial: support for breast cancer mortality as an end point." *J Med Screen* 9(4): 159-162.

World Health Organisation (WHO). WHO paper on mammography screening, 2014

Vorprüfung

Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) zur Früherkennung der Osteoporose

1. Gesundheitsproblem

Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, welche in erster Linie durch eine niedrige Knochendichte gekennzeichnet ist (DVO 2017). Die WHO definiert die Osteoporose allein anhand des Knochenmineralgehalts, wie er an der Hüfte oder der Lendenwirbelsäule gemessen wird (Kanis et al. 1994, WHO 1994). Osteoporose führt zu einer erhöhten Frakturneigung, typischerweise in Form von Hüft-, Wirbelkörper- und Handgelenksfrakturen. Als Risikofaktoren gelten ein fortgeschrittenes Lebensalter, weibliches Geschlecht, frühe Menopause (bei Frauen), positive Familienanamnese, niedriges Körpergewicht, mangelnde körperliche Aktivität und Kalzium- und Vitamin-D-arme Ernährung. Zudem kann eine sekundäre Osteoporose im Zusammenhang mit verschiedenen chronischen Erkrankungen oder medikamentösen Therapien auftreten. Eine manifeste oder schwere Osteoporose liegt vor, wenn zusätzlich zur verminderten Knochendichte mindestens eine Fragilitätsfraktur, also eine Fraktur ohne (adäquates) Trauma, aufgetreten ist.

Die aktuelle Prävalenz der Osteoporose in Deutschland kann nur abgeschätzt werden. Das Robert-Koch-Institut berichtet, dass ab einem Alter von 50 Jahren ca. 15 % der Frauen und 6 % der Männer eine diagnostizierte Osteoporose angeben, mit steigender Prävalenz in höheren Altersgruppen (www.rki.de/geda). Eine Analyse von Abrechnungsdaten der Techniker Krankenkasse errechnet eine Osteoporoseprävalenz ab 50 Jahren von 24 % bei Frauen und 6 % bei Männern und eine jährliche Inzidenz von 2,1 % (Hadji et al. 2013). Übertragen auf die gesamte deutsche Bevölkerung ergab dies 6,3 Millionen Osteoporosebetroffene im Jahr 2009. Die Frakturrate innerhalb der Osteoporosepopulation betrug hier 52 %. Laut Krankenhausstatistik lag die jährliche Inzidenz von Hüftfrakturen 2004 bei 104,9 pro 100.000 Personen (Icks et al. 2008). Bevölkerungsbezogene Studien auf europäischer Ebene zeigen für Deutschland in der Altersgruppe 50-79 Jahre eine Prävalenz von osteoporotischen Wirbelkörperbrüchen von 7,6 % bei Frauen und 4,9 % bei Männern (IQWiG 2010).

Eine geringe Knochendichte allein verursacht keine klinischen Beschwerden, diese treten erst durch Knochenbrüche auf. Osteoporotische Frakturen gehen einher mit Funktionsausfällen, Immobilität, chronischen Schmerzen und verminderter Lebensqualität (USPSTF 2018, IQWiG 2010). Auch ein Mortalitätsanstieg nach osteoporotischen Frakturen wird berichtet (DVO 2017).

2. Diagnostik und Früherkennung

Die Leitlinie des Dachverbands der deutschsprachigen wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften empfiehlt, bei Personen ab 50 Jahren eine klinische Abschätzung des Frakturrisikos anzubieten, insbesondere bei vorliegenden Risikofaktoren (DVO 2017). Bei bereits erfolgten Fragilitätsfrakturen sollte sie immer erfolgen. Ab einem 10-Jahres Risiko > 20 % für eine Schenkelhals- oder Wirbelkörperfraktur, sowie generell bei Frauen und Männern ab dem 70. Lebensjahr, sollte eine Basisdiagnostik erfolgen. Diese umfasst Anamnese, klinischen Befund, Knochendichtemessung, Basislabor sowie ggf. weiterführende bildgebende Diagnostik bei klinischen Hinweisen auf osteoporotische Wirbelkörperfrakturen (DVO 2017).

Entscheidende Bedeutung bei der Diagnose kommt der Knochendichtemessung (Osteodensitometrie) zu. Dabei wird der Mineralsalzgehalt des Knochens pro Flächen- oder Volumeneinheit aus der Abschwächung der durchtretenden Röntgenstrahlung geschätzt. Der Goldstandard ist die zentrale Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA), gemessen an Hüfte oder Lendenwirbelsäule. Daneben existieren weitere radiologische Verfahren wie die quantitative Computertomografie, die Dual-X-Ray Laser-Absorptiometrie, die digitale Röntgen-Radiogrammetrie und die radiografische Absorptiometrie (DVO 2017, IQWiG 2010). Als Methoden ohne Röntgenstrahlung werden quantitative Ultraschallverfahren eingesetzt, die jedoch nicht die Routinemessung darstellen sollen (DVO 2017), da sie nicht ausreichend standardisiert sind, keine zentralen Messungen ermöglichen und die Korrelation mit DXA-Werten zu ungenau ist (IQWiG 2010). Darüber hinaus gibt es mehrere Risikoscores, die anhand von klinischen Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen niedriger Knochendichte errechnen bzw. ggf. unter Einbeziehung der Knochendichtemessung das Frakturrisiko vorhersagen (beispielsweise das DVO-Modell oder das Fracture Risk Assessment Tool, FRAX). Die zentrale DXA-Messung ist geeignet zur Knochendichtemessung und Diagnose der Osteoporose sowie zur Abschätzung des Frakturrisikos und der Effektivität von Therapien (IQWiG 2010). Sie kann an der Lendenwirbelsäule oder am proximalen Femur erfolgen. Dabei tritt eine Strahlenbelastung je nach Körperregion und technischer Ausstattung von etwa 1 bis 15 μ SV auf; die Untersuchungszeit beträgt 5 bis 10 Minuten (G-BA 2013, SSK 2015). Weicht der sogenannte T-Score oder T-Wert der DXA-Messung um mehr als 2,5 Standardabweichungen (SD) vom Mittelwert einer jungen, gesunden Person nach unten ab, so liegt eine Osteoporose vor (Kanis et al. 1994). Werte zwischen -1 und -2,5 SD werden als Osteopenie und somit als Vorstufe zur Osteoporose eingestuft. Jede Verringerung der Knochendichte um eine SD verdoppelt in etwa das Frakturrisiko (Marshall et al. 1996). Die Frakturvorhersage einer einmaligen DXA bleibt über mehrere Jahre gültig. Die DXA-Messung ist in hohem Grad standardisiert und es stehen umfangreiche Referenzdaten unterschiedlicher Personenkollektive zur Verfügung (G-BA 2013).

Die Knochendichtemessung mittels DXA wird derzeit in Deutschland von den gesetzlichen Krankenkassen bei vorangegangenen osteoporotischen Frakturen oder zur Therapieentscheidung gezahlt.

3. Therapeutische Interventionen im Frühstadium

Zur Vermeidung osteoporotischer Brüche können prophylaktische (verhaltensbezogene) Maßnahmen und spezifische medikamentöse Therapien unterschieden werden. Die DVO empfiehlt eine spezifische medikamentöse Therapie ab einem 10-Jahres Frakturrisiko von mehr als 30 % für Schenkelhalsfraktur und Wirbelkörperfraktur (DVO 2017). Zur Therapie werden antiresorptive Medikamente (die den Knochenumbau hemmen) und anabole Medikamente (die den Knochenanbau fördern) unterschieden.

Der Nutzen einer medikamentösen Behandlung zur Vermeidung klinisch bedeutsamer Frakturen bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose (T-Score < -2,5 gemessen mit zentraler DXA) ohne Vorfrakturen wurde in einer Untersuchung des IQWiG aus 2010 gezeigt (IQWiG 2010). Für Frauen mit einer weniger erniedrigten Knochendichte konnte kein Nutzen einer medikamentösen Therapie festgestellt werden. Für einzelne Therapiemöglichkeiten bestehen Hinweise auf eine Schädigung, z. B. durch thromboembolische Ereignisse bei der Behandlung mit selektiven Östrogen-Rezeptor- Modulatoren (IQWiG 2010).

4. Aktuelle Studien und existierende wissenschaftliche Bewertungen

Der Nutzen der Knochendichtemessung bei postmenopausalen Frauen ohne vorbestehende osteoporotische Frakturen wurde 2013 vom G-BA auf Grundlage einer wissenschaftlichen Bewertung des IQWiG (IQWiG 2010) beurteilt. Zusammenfassend wurde festgestellt, „dass es einen Hinweis auf einen

Nutzen der Knochendichtemessung für postmenopausale Frauen ohne vorbestehende osteoporose-typische Frakturen gibt, wenn die Knochendichte mittels zentraler DXA-Messung bestimmt wurde“ (G-BA 2013). Jedoch leitete sich dieser Hinweis lediglich aus der Wechselwirkung zwischen Knochendichte und Therapieeffekt ab und beruht auf den Ergebnissen einer einzelnen Studie.

Mittlerweile liegen Ergebnisse neuerer randomisierter kontrollierter Studien (RCT) vor (Shepstone et al. 2018, Rubin et al. 2018, Clark 2012, Merlijn et al. 2019), welche eine Strategie des Screenings mittels DXA mit der üblichen Versorgung vergleichen. Diese Studien verwenden klinische Risikofaktoren zur Vorhersage des Frakturrisikos, um Personen zu selektieren, welche eine einmalige DXA-Messung erhalten und bei positivem Testergebnis therapiert werden.

Unter Berücksichtigung einer dieser neuen Studien empfiehlt die U.S. Preventive Services Task Force seit 2018 das Osteoporose-Screening mittels Knochendichtemessung für Frauen ab 65 Jahren sowie für postmenopausale Frauen unter 65, bei denen ein erhöhtes Risiko vorliegt (USPSTF 2018).

Eine aktuelle vergleichende Nutzenbewertung des European Network for Health Technology Assessment kommt anhand von drei Screening-RCT zu dem Ergebnis, dass ein allgemeines Screening auf Osteoporose keinen Vorteil bezüglich symptomatischer Frakturen bringt (EUnetHTA 2019). Nach Abschluss der Evidenzrecherche der EUnetHTA-Bewertung wurden Ergebnisse einer weiteren Studie publiziert (Merlijn et al. 2019a). Diese neue Studie und Ergebnisse zweier weiterer Studien flossen in eine Metaanalyse ein, in der Daten von insgesamt über 40.000 Teilnehmerinnen zusammengeführt wurden (Merlijn et al. 2019b). Obwohl nur eine der einbezogenen Studien für einen einzelnen Endpunkt einen statistisch signifikanten Vorteil zeigte, liefert die gemeinsame Analyse einen Hinweis auf ein reduziertes Frakturrisiko in der Screeninggruppe, vor allem für Hüftfrakturen (hazard ratio von 0,80; 95%-Konfidenzintervall: 0,71-0,91).

Darüber hinaus ist eine weitere derzeit laufende RCT bekannt, bei der DXA-Messungen zum Screening auf Osteoporose eingesetzt werden: die POROS-Studie. Sie läuft in den USA bereits seit 2010 und umfasst 1.836 Frauen (Schneider et al. 2010).

Unter Gesichtspunkten des Strahlenschutzes stellte die Strahlenschutzkommission in einer Stellungnahme 2015 fest, dass „die Anwendung der DXA zur der Ermittlung der Knochendichte zur Früherkennung einer postmenopausalen Osteoporose nicht gerechtfertigt ist, wenn nicht zusätzliche Risikofaktoren vorliegen“ (SSK 2015). In jedem Fall sei die rechtfertigende Indikation zu stellen.

5. Zusammenfassende Bewertung

Bei der Osteoporose handelt es sich um eine häufige Erkrankung, von der besonders Frauen im höheren Alter betroffen sind. Klinische Relevanz gewinnt sie durch Knochenbrüche und deren Folgen. Vor dem Auftreten von Frakturen kann die Osteoporose mittels Knochendichtemessung erkannt werden. Die zentrale DXA ist der Goldstandard zur Diagnose und ist auch geeignet, das Frakturrisiko vorherzusagen. Unterschiedliche medikamentöse Verfahren stehen zur Therapie zur Verfügung.

Bezogen auf die Kriterien gemäß Kapitel 3.1 StrlSchGVwV-Früherkennung ergibt sich folgendes Bild:

Kriterium	Schwere Krankheit	Hohe Prävalenz	Frühstadium erkennbar	Effektive Therapie	Klare Zielgruppe	Anerkanntes Verfahren
Bewertung	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Begründung	Frakturen, Schmerzen, Funktionsbeeinträchtigung	15-24 % der Frauen ab 60 Jahren betroffen	Osteoporose ohne Fraktur	Nutzen für klinisch bedeutsame Frakturen	Geschlecht und Alter als primäre Risikofaktoren	Goldstandard für Diagnose

Anlage 2

Das Osteoporosescreeing mittels DXA stellt sich als potentielle Kandidatin für eine ausführliche Bewertung gemäß Punkt 3.2 StrISchGVwV-Früherkennung dar.

Literatur

Clark EM, Gould V, Morrison L, Ades AE, Dieppe P, Tobias JH. Randomized controlled trial of a primary care-based screening program to identify older women with prevalent osteoporotic vertebral fractures: Cohort for Skeletal Health in Bristol and Avon (COSHIBA). *J Bone Miner Res* 2012; 27(3): 664-671.

Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO). Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der OSTEOPOROSE bei postmenopausalen Frauen und bei Männern; Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. 2017

EUnetHTA OTCA19 Assessment Team (2019). Screening for Osteoporosis in the General Population. Collaborative Assessment. EUnetHTA Report No. OTCA19. <https://www.eunethta.eu>

Gemeinsamer Bundesausschuss. Abschlussbericht Beratungsverfahren gemäß § 135 Abs. 1 SGB V. Osteodensitometrie. 21. Februar 2013. <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1655/>

Hadji P, Klein S, Gothe H, Häussler B, Kless T, Schmidt T, Steinle T, Verheyen F, Linder R. The epidemiology of osteoporosis--Bone Evaluation Study (BEST): an analysis of routine health insurance data. *Dtsch Arztebl Int.* 2013 Jan;110(4):52-7

Icks A, Haastert B, Wildner M et al. Inzidenz von Hüftfrakturen in Deutschland - Auswertung der Krankenhausdiagnosestatistik 2004. *DMW* 133(04):125 bis 128

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Osteodensitometrie bei primärer und sekundärer Osteoporose. IQWiG-Bericht Nr. 73, 2010

Kanis J, Melton LJ, Christiansen C, Johnston C, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9(8): 1137-1141

Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312:1254

Merlijn, T., et al. (2019)a. "The Effect of a Screening and Treatment Program for the Prevention of Fractures in Older Women: A Randomized Pragmatic Trial." *J Bone Miner Res* 34(11): 1993-2000.

Merlijn, T., et al. (2019)b. "Fracture prevention by screening for high fracture risk: a systematic review and meta-analysis." *Osteoporos Int.* Rubin KH, Rothmann MJ, Holmberg T, Høiberg M, Möller S, Barkmann R, Glüer CC, Hermann AP, Bech M, Gram J, Brixen K. Effectiveness of a two-step population-based osteoporosis screening program using FRAX: the randomized Risk-stratified Osteoporosis Strategy Evaluation (ROSE) study. *Osteoporos Int.* 2018 Mar;29(3):567-578

Schneider DL, Worley K, Beard MK, Iannini M, Ko M, McCallum J et al. The primary care osteoporosis risk of fracture screening (POROS) study: design and baseline characteristics. *Contemp Clin Trials* 2010; 31(4): 336-344.

Schnell-Inderst P, Hunger T, Hintringer K, Schwarzer R, Seifert-Klauss V, Gothe H, Wasem J, Siebert U. „Individuelle Gesundheitsleistungen (IGeL)“. HTA-Bericht 280, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2011

Anlage 2

Shepstone L, Lenaghan E, Cooper C, Clarke S, Fong-Soe-Khioe R, Fordham R, Gittoes N, Harvey I, Harvey N, Heawood A, Holland R, Howe A, Kanis J, Marshall T, O'Neill T, Peters T, Redmond N, Torgerson D, Turner D, McCloskey E; SCOOP Study Team. Screening in the community to reduce fractures in older women (SCOOP): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2018 Feb 24;391(10122):741-747

Strahlenschutzkommission (2015). "Strahlenhygienische Aspekte bei Röntgenuntersuchungen zur Bestimmung der Körperzusammensetzung (insbesondere Knochendichtemessungen) mittels Dual X-ray Absorptiometry (DXA)". Abgerufen am 25.05.2020 unter: https://www.ssk.de/SharedDocs/Beratungsergebnisse_PDF/2015/DXA.pdf?__blob=publicationFile

US Preventive Services Task Force, Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, Doubeni CA, Epling JW Jr, Kemper AR, Kubik M, Landefeld CS, Mangione CM, Phipps MG, Pignone M, Silverstein M, Simon MA, Tseng CW, Wong JB. Screening for Osteoporosis to Prevent Fractures: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018 Jun 26;319(24):2521-2531

World Health Organisation. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO Study Group. Genf: WHO; 1994. (World Health Organization technical report series; Band 843)

Vorprüfung

Virtuelle Koloskopie zur Früherkennung des kolorektalen Karzinoms

1. Gesundheitsproblem

Darmkrebs wächst über Jahre sehr langsam und unbemerkt und ist somit eine Erkrankung, die häufig lange symptomlos ist. Treten Beschwerden auf, ist die Krankheit meist bereits fortgeschritten. Mögliche Symptome sind Blutungen und Stuhlverhalt, wenn der Tumor das Darmlumen einengt. Prinzipiell umfasst Darmkrebs alle malignen Tumoren des Darmes, häufig werden hierunter jedoch nur die Tumoren im Dick- und Enddarm verstanden (kolorektales Karzinom). Meist entwickelt sich ein kolorektales Karzinom aus gutartigen Vorstufen, den sogenannten Adenomen (Duarte et al. 2018), welche aus Drüsenzellen der Schleimhaut bestehen und häufig Polypen bilden. Diese können in der Regel im Rahmen einer Darmspiegelung (reale Koloskopie) identifiziert und gegebenenfalls entfernt werden.

Laut Robert-Koch-Institut (RKI 2019) betrifft etwa jede achte Krebserkrankung in Deutschland den Dickdarm bzw. den Mastdarm. Im Jahr 2016 erkrankten 32.300 Männer und 25.990 Frauen neu an einem kolorektalen Karzinom (ICD-10 C18-C20). Im Laufe des Lebens erkrankt einer von 17 Männern und eine von 20 Frauen an Darmkrebs. Ab einem Alter von 50 Jahren steigt die Inzidenz deutlich an (Birkner 2003), nur etwa 10 % der Krebserkrankungen tritt vor dem 55. Lebensjahr auf. Dem entspricht das vergleichsweise hohe mittlere Erkrankungsalter von im Median 72 Jahren (Männer) bzw. 76 Jahren (Frauen) (RKI 2019). Im Jahr 2017 starben 12.873 Männer und 10.879 Frauen an Darmkrebs, das mittlere Sterbealter lag bei 76 bzw. 80 Jahren (RKI 2019). Gemessen an den absoluten Überlebensraten lebt fünf Jahre nach Diagnosestellung noch etwa die Hälfte der Erkrankten (RKI 2019).

Seit 2002 werden in Deutschland Vorsorgemaßnahmen zur Früherkennung von Darmkrebs angeboten. Die Analyse zeitlicher Trends in den ersten 10 Jahren nach der Einführung zeigt einen Rückgang von Inzidenz und Mortalität (Brenner et al. 2016). Von den Autoren wird diskutiert, dass dieser Rückgang zumindest zum Teil hierdurch bedingt sein könnte. Außerdem zeigt sich ein deutlicher Anstieg von bereits im in-situ Stadium diagnostizierten, also noch auf die oberste Schleimhautschicht begrenzten, Darmtumoren (RKI 2016).

2. Früherkennung und Diagnostik der Erkrankung

Da sich Darmkrebs in der Regel aus langsam wachsenden Adenomen entwickelt, ist er eine der wenigen Tumorerkrankungen, die sich durch ein erfolgreiches Screening fast vollständig verhindern oder heilen ließe (Bundesgesundheitsministerium 2018). Hierzu eignet sich die reale Koloskopie, welche nicht nur eine frühe Erkennung ermöglicht und die Möglichkeit der Biopsieentnahme zur histologischen Diagnostik bietet, sondern auch die Entstehung von Darmkrebs durch Entfernung der Polypen unterbinden kann (Winawer et al. 1993, Citarda et al. 2001). Die reale Koloskopie gilt somit als Goldstandard in der Kolondiagnostik.

Von der realen Koloskopie zu unterscheiden ist die virtuelle Koloskopie mittels Computertomographie (CT), auch CT-Kolonographie (CTC) genannt. Sie ist in der Heilkunde ein etabliertes Verfahren. Hierbei wird mit speziellen Bildverarbeitungsprogrammen aus einem CT-Datensatz eine dreidimensionale Darstellung der inneren Darmschleimhautfläche errechnet, die eine Beurteilung ähnlich der realen Koloskopie ermöglicht. Das Leitlinienprogramm Onkologie (2017) empfiehlt, „Patienten, bei denen eine Koloskopie aus technischen Gründen nur inkomplett durchgeführt werden konnte, [...eine] CTC als Alternative

zur Beurteilung des restlichen Kolons [anzubieten]“. Sowohl bei der realen als auch der virtuellen Koloskopie ist es notwendig, eine Darmreinigung beispielsweise mittels Trinklösung und eingeschränkter Nahrungsaufnahme durchzuführen.

Vorteile CTC	Nachteile CTC
gering invasiv gegenüber realer Koloskopie (da ohne Sedierung und ohne Koloskop)	Exposition gegenüber ionisierender Strahlung (mit low-dose-Technik ca. 0,8-1,6 mSv)
kein Risiko für Verletzungen bzw. Blutungen durch Koloskop	keine zuverlässige Unterscheidung verschiedener Darmwandschichten
keine Sichtbehinderung durch massive Elongation, Knickbildung oder eingeschränkte Kooperationsbereitschaft	Detektion flacher, eingesunkener und kleiner (< 10 mm) Polypen schwierig
kurze Untersuchungszeit	keine sichere Differenzierung zwischen T1- und T2-Tumoren sowie T2- und T3-Tumoren
Sicht auf Darmschleimhaut aus verschiedenen Blickwinkeln möglich und in tieferen Schichten	keine Erkennung entzündlicher Veränderungen der Darmwand
genaue Lokalisation von Läsionen	bei suspekten Befunden zusätzliche, reale Koloskopie zur Biopsiegewinnung und/oder therapeutischen Intervention notwendig
Zweitbefundung jederzeit möglich	

3. Therapeutische Intervention im Frühstadium

Da dem Darmkrebs in der Regel langsam wachsende Vorstufen (Adenome) vorausgehen, ist es das Ziel der Früherkennung, diese zu erkennen und zu entfernen. Hierzu eignet sich die reale Koloskopie. Durch die Abtragung von Polypen bzw. Adenomen während der Koloskopie kann die Entstehung von Karzinomen effektiv verhindert (Unterbrechung der sogenannten Adenom-Karzinom-Sequenz) (Winawer et al. 1993, Citarda et al. 2001) und die Darmkrebs-Mortalität gesenkt werden (Zauber et al. 2012).

4. Aktuelle Studien und existierende wissenschaftliche Bewertungen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) zum Screening von kolorektalem Karzinom mittels CTC mit Endpunkt Mortalitätsreduktion wurden bisher nicht initiiert. RCT zum Screening mittels realer Koloskopie werden derzeit durchgeführt; deren Ergebnisse stehen noch aus (z. B. SCREESCO, CONFIRM, COLONPREV, NordICCin). RCT zum Screening mittels Sigmoidoskopie (Darstellung nur des unteren Teils des Dickdarms) konnten eine Mortalitätsreduktion zeigen (PLCO, Flexible Sigmoidoscopy Study, NORCCAP). Da eine reale Koloskopie den Darmabschnitt einer Sigmoidoskopie per Definition mit einschließt, gehen Lauby-Secretan et al. (2018) davon aus, dass eine reale Koloskopie zumindest genauso effektiv ist - bezogen auf die Detektion von fortgeschrittenen Adenomen und kolorektalen Karzinomen - wie die Sigmoidoskopie.

Ein weiterer wichtiger Outcomeparameter für die Koloskopie als Früherkennungsmaßnahme ist die Adenomdetektionsrate (Corley et al. 2014, Kaminski et al. 2010). In einer systematischen Übersichtsarbeit, basierend auf vier Veröffentlichungen (Johnson et al. 2007, Johnson et al. 2008, Pickhardt et al. 2003, Zalis et al. 2012), wurden diesbezüglich virtuelle und reale Koloskopie verglichen (Lin et al. 2016). Diese deutet auf eine hohe Übereinstimmung für Polypen ab 6 mm hin, kleinere Polypen wurden in

dieser Analyse nicht einbezogen. Bezogen auf flache Läsionen kleiner als 6 mm weisen andere Studien auf eine höhere Detektionsrate der realen Koloskopie hin (Sakamoto et al. 2012).

Duarte et al. (2018) haben drei randomisierte, klinische Studien zum Vergleich von realer und virtueller Koloskopie bei der Früherkennung des kolorektalen Karzinoms bei Personen ab 50 Jahren einer Meta-Analyse unterzogen (Sali et al. 2015, Scott et al. 2004, Stoop et al. 2012). Die Ergebnisse von Duarte et al. deuten darauf hin, dass die CTC der realen Koloskopie bezüglich der Detektionsrate von fortgeschrittenen kolorektalen Adenomen mit einer Größe von mehr als 9 mm unterlegen ist. Zusammenfassend weisen die Autoren darauf hin, dass die reale Koloskopie der Goldstandard bleiben sollte, die CTC dennoch eine Option für das Screening von kolorektalem Karzinom in asymptomatischen Personen darstellt, insbesondere für solche Personen, bei denen es nicht möglich ist, eine reale Koloskopie durchzuführen, oder die diese ablehnen.

Die Analyse der Teilnahmeraten bei Duarte et al. (2018) zeigt, dass die CTC besser akzeptiert wird als die reale Koloskopie. Die Meta-Analyse von Zhu et al. (2020), welche diese drei und zwei weitere Publikationen (Forbes et al. 2006, You et al. 2015) eingeschlossen hat, bestätigt die Ergebnisse hinsichtlich der Teilnahmeraten von Duarte et al. (2018).

Bei der CTC ist zudem unklar, ab welcher Polypengröße eine reale Koloskopie durchgeführt und in welchem Intervall Patienten mit unauffälligem Befund oder kleineren Polypen kontrolliert werden sollten (Pox und Schmiegel 2010).

Ende 2018 ist die Richtlinie des gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme in Kraft getreten. Diese überführt das bisherige Angebot zur individuellen Früherkennung von Darmkrebs in ein organisiertes Früherkennungsprogramm und orientiert sich an der im Jahr 2010 veröffentlichten "Europäischen Leitlinien für die Qualitätssicherung des Darmkrebs-Screenings". Gesetzlich Krankenversicherte ab dem Alter von 50 bis 65 Jahren erhalten seit Juli 2019 alle 5 Jahre von ihrer Krankenkasse eine persönliche Einladung zur Teilnahme an der Darmkrebsfrüherkennung. Diese enthält eine ausführliche Patienteninformation zum Test auf nicht sichtbares Blut im Stuhl und zur Darmspiegelung. In der G-BA-Richtlinie wird die CTC nicht erwähnt, auch nicht als alternative Untersuchungsmethode.

Für Deutschland finden sich weitere Empfehlungen zu Früherkennung, Diagnostik und Therapie des kolorektalen Karzinoms in der gleichnamigen S3-Leitlinie (Leitlinienprogramm Onkologie 2017). Hier wird die folgende Empfehlung als Soll-Empfehlungsgrad auf der begrenzten Evidenzbasis von Fall-Kontroll-Studien ausgesprochen: „Die CT-Kolonographie ... sollte[n] nicht für die Darmkrebs-...Früherkennung in der asymptomatischen Bevölkerung eingesetzt werden. Bei inkompletter Koloskopie (z. B. Adhäsionen) und fortbestehendem Wunsch des Patienten auf komplette Kolonbeurteilung sollte eine CT- ... Kolonographie erfolgen.“

Außereuropäisch existieren beispielsweise Empfehlungen der US Preventive Services Task Force (USPSTF) aus dem Jahr 2016, von der die CTC als mögliche Option für das Darmkrebs-Screening aufgeführt wird. Die USPSTF weist jedoch ausdrücklich drauf hin, dass der Nachweis der Wirksamkeit der CTC sich nur auf Studien zu Testcharakteristika stützt. Im Jahr 2019 begann eine erneute Überarbeitung der USPSTF-Empfehlung; wann diese publiziert wird, ist nicht absehbar. Seitens der staatlichen amerikanischen Krankenversicherung werden CTC-Screenings derzeit nicht bezahlt.

5. Zusammenfassende Bewertung

Das kolorektale Karzinom ist eine häufige Tumorneu-erkrankung sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit einem medianen Erkrankungs- alter von 72 bzw. 76 Jahren. Beim kolorektalen Karzinom handelt es sich um eine Erkrankung, die sich überwiegend aus gutartigen Vorstufen entwickelt und die in der Regel lange symptomlos bleibt. Der Goldstandard zur Früherkennung ist die reale Koloskopie, bei der Darmpolypen und Adenome entfernt sowie Biopsien zur histologischen Untersuchung entnommen werden können. Die virtuelle ist neben der realen Koloskopie zur kurativen Diagnostik sowohl von benignen als auch von malignen Neoplasien anerkannt.

Bezogen auf die Kriterien gemäß Kapitel 3.1 StrlSchGVwV-Früherkennung ergibt sich für die virtuelle Koloskopie folgendes Bild:

Kriterium	Schwere Krankheit	Hohe Prävalenz	Frühstadium erkennbar	Effektive Therapie	Klare Zielgruppe	Anerkanntes Verfahren
Bewertung	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Begründung	Karzinom- stadium ¹ bei Erstdiagnose in BRD 2015-2016: Stadium I: 19 % ♀ / 20 % ♂ Stadium IV: 21 % / 22 % Relative 5- Jahres-Über- lebensrate in BRD 2015-2016 ¹ : Stadium I: 96 % / 89 % Stadium IV: 13 % / 14 %	dritthäufig- ste (Männer) bzw. zweit- häufigste (Frauen) Tumorneu- erkrankung in 2016	Entwicklung maligner Tumoren größtenteils über langsam wachsende benigne Darmpolypen (Adenome)	Unter- brechung der Adenom- Karzinom- Sequenz durch Entfernung von Darm- polypen sowie bessere Heilungs- chancen bei Karzinomen in frühen Stadien	Männer und Frauen ab 50 Jahre	CTC zur Diag- nose von Polypen und Tumoren ab einer be- stimmten Größe geeig- net

¹nach UICC, RKI 2019

Die virtuelle Koloskopie zur Früherkennung des kolorektalen Karzinoms stellt sich als potentielle Kandidate für eine ausführliche Bewertung gemäß Punkt 3.2 StrlSchGVwV-Früherkennung dar. Derzeit existieren jedoch keine RCT, welche die CTC als Screeningverfahren zur Früherkennung des kolorektalen Karzinoms hinsichtlich einer Mortalitätsreduktion untersucht haben. Die CTC könnte als Alternative für eine reale Koloskopie z. B. bei bestehenden Kontraindikationen erwogen werden.

Literatur

Birkner BR (2003): Evidence-based prevention of colorectal carcinoma. Dtsch Med Wochenschr 128(49): p. 2598-2603. doi:10.1055/s-2003-45207

Brenner H, Schrotz-King P, Holleczeck B, Katalinic A, 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. Dtsch Arztebl Int 113:101-106. doi: 10.3238/arztebl.2016.0101

Anlage 3

Bundesgesundheitsministerium (2018): Nationaler Krebsplan – Ziele 2b. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/nationaler-krebsplan/was-haben-wir-bisher-erreicht/ziel-2b.html> und https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/N/Nationaler_Krebsplan/Ziel_2b>Weiterentwicklung_der_Darmkrebsfrueherkennung.pdf (Zugriff am 14.02.2020)

Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R, Barcherini S, Crespi M, The Italian Multicentre Study Group (2001): Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut* 48(6): p. 812-815. doi: 10.1136/gut.48.6.812

Corley DA, Jensen CD, Marks AR, Zhao WK, Lee JK, Doubeni CA, Zauber AG, de Boer J, Fireman BH, Schottinger JE, Quinn VP, Ghai NR, Levin TR, Quesenberry CP (2014): Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med* 370(14): p. 1298-1306. doi: 10.1056/NEJMoa1309086

Duarte RB, Bernardo WM, Sakai CM, Silva GLR, Guedes HG, Kuga R, Ide E, Ishida RK, Sakai P, de Moura EGH (2018): Computed tomography colonography versus colonoscopy for the diagnosis of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag.* 14:349-360. doi: 10.2147/TCRM.S152147

European Union publications (2010): European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/e1ef52d8-8786-4ac4-9f91-4da2261ee535/language-en/format-PDF/source-116010649> (Zugriff am 14.02.2020)

Forbes GM, Mendelson RM, Edwards JT, Foster NM, Pawlik JZ, Bampton PA, Voyvodic F, Upton J, Macrae FA, Stella D, Viney B, Pizzey CJ, Fritschi L, Heyworth J (2006): A comparison of colorectal neoplasia screening tests: a multicentre community-based study of the impact of consumer choice. *Med J Aust* 184: 546–50. doi: 10.5694/j.1326-5377.2006.tb00377.x

Johnson CD, Fletcher JG, MacCarty RL, Mandrekar JN, Harmsen WS, Limburg PJ, Wilson LA (2007): Effect of slice thickness and primary 2D versus 3D virtual dissection on colorectal lesion detection at CT colonography in 452 asymptomatic adults. *AJR American journal of roentgenology* 189(3):672-680. doi: 10.2214/AJR.07.2354

Johnson CD, Chen MH, Toledano AY, Heiken JP, Dachman A, Kuo MD, Menias C, Siewert B, Cheema JJ, Obregon RG, Fidler JL, Zimmerman P, Horton KM, Coakley K, Iyer RB, Hara AK, Halvorsen RA, Casola G, Yee J, Herman BA, Burgart LJ, Limburg PJ (2008): Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med* 359(12):1207-17. doi: 10.1056/NEJMoa0800996

Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, Zwierko M, Rupinski M, Nowacki MP, Butruk E (2010): Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med.* 362(19):1795-1803. doi: 10.1056/NEJMoa0907667

Lauby-Secretan B, Vilahur N, Bianchini F, Guha N and Straif K for the International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group (2018): The IARC Perspective on Colorectal Cancer Screening. *N Engl J Med* 2018; 378:1734-1740. doi: 10.1056/NEJMSr1714643

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2017): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.0, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/> (Zugriff am 14.02.2020)

Anlage 3

Lin JS, Piper MA, Perdue LA, Rutter CM, Webber EM, O'Connor E, Smith N, Whitlock EP (2016): Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 315(23):2576-94. doi: 10.1001/jama.2016.3332

Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, Butler JA, Puckett ML, Hildebrandt HA, Wong RK, Nugent PA, Mysliwiec PA, Schindler WR (2003): Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med* 349(23):2191-200. doi: 10.1056/NEJMoa031618

Pox CP, Schmiegel W (2010): Role of CT colonography in colorectal cancer screening: risks and benefits. *Gut* 59(5):692-700. doi: 10.1136/gut.2009.183046

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL) (In Kraft getreten 1.1.2020). <https://www.g-ba.de/richtlinien/104/> (Zugriff am 14.02.2020)

Robert Koch-Institut (RKI) (2016): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Hrsg. Robert Koch-Institut, Berlin. doi: 10.17886/rkipubl-2016-014

Robert Koch-Institut (RKI) (2019): Krebs in Deutschland für 2015/2016. Hrsg. Robert Koch-Institut, Berlin, und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Lübeck. doi: 10.25646/5977

Sakamoto T, Mitsuzaki K, Utsunomiya D, Matsuda K, Yamamura S, Urata J, Kawakami M, Yamashita Y (2012): Detection of flat colorectal polyps at screening CT colonography in comparison with conventional polypoid lesions. *Acta Radiol* 53(7):714-9. doi: 10.1258/ar.2012.110685

Sali L, Mascialchi M, Falchini M, Ventura L, Carozzi F, Castiglione G, Delsanto S, Mallardi B, Mantellini P, Milani S, Zappa M, Grazzini G; SAVE study investigators (2015): Reduced and full-preparation CT colonography, faecal immunochemical test, and colonoscopy for population screening of colorectal cancer: a randomized trial. *J Nat Cancer Inst*. 108(2). doi: 10.1093/jnci/djv319

Scott RG, Edwards JT, Fritschi L, Foster NM, Mendelson RM, Forbes GM (2004): Community-based screening by colonoscopy or computed tomographic colonography in asymptomatic average-risk subjects. *Am J Gastroenterol* 99(6):1145–1151. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.30253.x

Stoop EM, de Haan MC, de Wijkerslooth TR, Bossuyt PM, van Ballegooijen M, Nio CY, van de Vijver MJ, Biermann K, Thomeer M, van Leerdam ME, Fockens P, Stoker J, Kuipers EJ, Dekker E (2012): Participation and yield of colonoscopy versus non-cathartic CT colonography in population-based screening for colorectal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 13(1):55-64. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70283-2

US Preventive Services Task Force (USPSTF) (2016): Colorectal Cancer: Screening. Final Recommendation Statement. Release Date: June 2016 <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/colorectal-cancer-screening2> (Zugriff am 14.02.2020) bzw. in *JAMA* 2016, 315(23):2564-2575. doi:10.1001/jama.2016.5989

Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Waye JD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF, Ackroyd F, Shike M, Kurtz RC, Hornsby-Lewis L, Gerdes H, Stewart ET, the National Polyp Study Workgroup (1993): Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med*. 329(27):1977-81. doi: 10.1056/NEJM199312303292701

You JJ, Liu Y, Kirby J, Vora P, Moayyedi P (2015): Virtual colonoscopy, optical colonoscopy, or fecal occult blood testing for colorectal cancer screening: results of a pilot randomized controlled trial. *Trials* 16:296. doi: 10.1186/s13063-015-0826-7

Anlage 3

Zalis ME, Blake MA, Cai W, Hahn PF, Halpern EF, Kazam IG, Keroack M, Magee C, Näppi JJ, Perez-Johnston R, Saltzman JR, Vij A, Yee J, Yoshida H (2012): Diagnostic accuracy of laxative-free computed tomographic colonography for detection of adenomatous polyps in asymptomatic adults: a prospective evaluation. *Ann Intern Med* 156(10):692-702. doi: 10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00005

Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, Shi W, Bond JH, Schapiro M, Panish JF, Stewart ET, Waye JD (2012): Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 366(8):687-96. doi: 10.1056/NEJMoa1100370

Zhu H, Li F, Tao K, Wang J, Scurlock C, Zhang X, et al. (2020): Comparison of the participation rate between CT colonography and colonoscopy in screening population: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Radiol* 2020; 93: 20190240