

Sachbericht zum Forschungsvorhaben Transdisziplinäre Förderung der Screening- Teilnahme bei Personen mit familiär erhöhtem Risiko für kolorektale Karzinome

FAMKOL

FKZ IIA5-FSB003

Dr. rer. medic. Alexander Bauer

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Medizinische Fakultät, Institut für Gesundheits- und Pflegewissenschaft

Prof. Dr. phil. Margarete Landenberger

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Medizinische Fakultät, Institut für Gesundheits- und Pflegewissenschaft

Prof. Dr. med. Jürgen F. Riemann

em. Direktor der Medizinischen Klinik C am Klinikum Ludwigshafen
Vorstandsvorsitzender der Stiftung LebensBlicke (Schirmherrin der Studie)

Prof. Dr. med. Thomas Seufferlein

Universitätsklinikum Ulm
Ärztlicher Direktor der Klinik für Innere Medizin I

Prof. Dr. med. Max Reinshagen

Städtisches Klinikum Braunschweig
Chefarzt der Klinik für Innere Medizin I

Prof. Dr. med. Stephan Hollerbach

Allgemeines Krankenhaus Celle
Chefarzt der Klinik für Gastroenterologie

Prof. Dr. rer. nat. Ulrike Haug

Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie - BIPS GmbH
Leiterin der Abteilung für Klinische Epidemiologie



1. Titel und Verantwortliche

Titel des Projektes	Transdisziplinäre Förderung der Screening-Teilnahme bei Personen mit familiär erhöhtem Risiko für kolorektale Karzinome – eine prospektive cluster-randomisierte kontrollierte Multicenter Studie (Kurztitel: FAMKOL)
Förderkennzeichen	FKZ NKP-332-032 / IIA5-FSB003
Leitung	Principal Investigator: Dr. rer. medic. Alexander Bauer (Halle), Prof. Dr. phil. Margarete Landenberger (Halle) Klinische Studienleitung: Prof. Dr. med. Jürgen F. Riemann (Ludwigshafen) Prof. Dr. med. Thomas Seufferlein (Ulm) Prof. Dr. med. Max Reinshagen (Braunschweig) Prof. Dr. med. Stefan Hollerbach (Celle) Prof. Dr. rer. nat. Ulrike Haug (Bremen)
Projektmitarbeiter	Wissenschaftliche Mitarbeiter: Dr. Stephanie Boese (Halle) Madeleine Ritter-Herrschbach M.Sc., RN (Halle) Christin Richter, M.Sc., RN Biometrie: PD Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt (Halle) Study Nurse: Doreen Grund (Halle)
Kontaktdaten	Dr. Alexander Bauer Institut für Gesundheits- und Pflegewissenschaft Medizinische Fakultät, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg Magdeburger Straße 8 06097 Halle (Saale) Tel.: 03 45/557-4124 Fax: 0345/557-5431 Email: alexander.bauer@medizin.uni-halle.de
Laufzeit	01.03.2012 bis 31.12.2015
Fördersumme	582.000€

2. Inhaltsverzeichnis

Inhalt

1. Titel und Verantwortliche	2
2. Inhaltsverzeichnis	3
3. Zusammenfassung	5
4. Einleitung	6
5. Erhebungs- und Auswertungsmethodik	7
5.1 Endpunkte der Studie	7
5.2 Datenerhebung	7
5.3 Datenauswertung.....	7
6. Durchführung, Arbeits- und Zeitplan	8
6.1 Rekrutierung und Studienablauf	8
6.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	8
6.1.2 Gruppenzuteilung	9
6.1.3 Messzeitpunkte	9
6.2 Umsetzung der Intervention	9
6.2.1 Beratung der Indexpatienten in den Darmzentren	10
6.2.2 Beratung der erstgradig Verwandten	10
6.3 Voraussetzung zur Durchführung der Studie.....	10
6.3.1 FAMKOL-Schulungsprogramm.....	10
6.3.2 Standardisierung der Studienintervention und Qualitätssicherung	11
6.3.2 Design des organisierten Einladungsverfahrens.....	11
6.5.1 Erweiterung der Einschlusskriterien.....	13
6.5.2 Änderungen der Fallzahlplanung/Stichprobe	13
6.5.3 Änderungen der Projektlaufzeit	13
7.1 Datenbasis	15
7.1.1 Stichprobencharakteristika Indexpatienten.....	16
7.1.2 Stichprobencharakteristika EGV	17
7.2 primärer Endpunkt Koloskopieteilnahmerate	18
7.3 Sekundäre Endpunkte	19
7.3.1 Karzinom-/Adenomdetektionsrate	19
7.3.2 Barrieren für die Inanspruchnahme der Vorsorgekoloskopie	21
7.3.3 Effektivität und Kosteneffektivität der Beratung.....	23
7.3.4 Zeitlicher Abstand zwischen Erstkontakt und Durchführung der Koloskopie	24
7.3.5 Komplikationsspektrum bis 30 Tage nach Eingriff.....	24
7.3.6 Akzeptanz der Beratung durch nicht-ärztliches Personal	25
7.4 Explorative Zusatzfragen.....	26
7.4.1 Familiäre Krebsbelastung	26
7.4.2 Exposition mit allgemeinen Risikofaktoren für Darmkrebsentstehung	28

8.4.3 Geographische Verteilung der EGV.....	28
8 Diskussion der Ergebnisse	29
9.1 Gesamtbeurteilung.....	32
10 Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit der Projektergebnisse	34
11 Verwertung der Projektergebnisse (Nachhaltigkeit / Transferpotential)	35
11.1 Qualitätsgesicherte Schulung von nicht-ärztlichem Personal	35
11.2 Evidenzbasierte Beratungsinhalte mit empirisch nachgewiesener Wirksamkeit.....	35
11.3 Sektoren-übergreifende Kooperation aller in der Darmkrebsvorsorge engagierten Partner ..	36
11.4 Vorgeschlagene Roadmap für die Translation in die Regelversorgung	36
12 Publikationsverzeichnis	38
13 Literaturverzeichnis	38
14 Abbildungsverzeichnis	39
15 Tabellenverzeichnis	39

3. Zusammenfassung



Hintergrund: Die Prävention und Früherkennung kolorektaler Karzinome ist eine relevante Herausforderung für das Gesundheitssystem. Bei erstgradig Verwandten (EGV) von Patienten mit Darmkrebs ist die Teilnahme an Früherkennungsuntersuchungen besonders wichtig, da deren Risiko, ebenfalls an Darmkrebs zu erkranken gegenüber der Normalbevölkerung 2-4-fach erhöht ist. Bislang fehlten jedoch wirksame Strategien zur Verbesserung der Teilnahmerate an der Vorsorgekoloskopie.

Methoden: Die Studie wurde als Cluster-randomisierte, kontrollierte Multi-Center-Studie an 64 Studienzentren in ganz Deutschland durchgeführt. N=2.360 Patienten mit kolorektalem Karzinom wurden gebeten, die Einladung zur Studienteilnahme an ihre EGV weiterzuleiten. N=1.162 Indexpatienten wurden randomisiert und zur Weitergabe der Unterlagen pflegerisch beraten. EGV der Interventionsgruppe erhielten zusätzlich zu schriftlichen Informationsmaterialien eine barrieren-bezogene Beratung durch speziell geschulte Pflegenden und wurden in der Terminvereinbarung mit niedergelassenen Gastroenterologen unterstützt. **Ergebnisse:** N = 313 EGV (IG n = 148; KG n = 165) zwischen 28-85 Jahren wurden in die Studie eingeschlossen. Von n=266 Probanden konnten histologische Befunde ausgewertet werden. Insgesamt n=205 EGV unterzogen sich einer Vorsorgekoloskopie (IG n = 99 [80.1%] vs. n = 98 [74.0%]; RR: 1,269; 95% KI [0,808 – 1,994]; p >.05). Eine Polypektomie erfolgte bei n = 72 Patienten (IG n = 37 vs. KG n = 35; p >.05). Die histologischen Befunde zeigten n = 2 kolorektale Karzinome und n=45 Adenome. **Diskussion:** FAMKOL bestätigte die hohe Wirksamkeit eines transdisziplinären Einladungsverfahrens zur Vorsorgekoloskopie. Zudem bestätigte FAMKOL das signifikant höhere Darmkrebsrisiko in der untersuchten Risikogruppe. Die dauerhafte Implementierung dieses Einladungsverfahrens kann daher zu einer Reduktion der Darmkrebs-Sterblichkeit beitragen. **Studienregistrierung:** ClinicalTrials.gov NCT01903395



Background: Prevention of colorectal cancer (CRC) is a major health care issue. First-degree relatives (FDR) of patients with colorectal cancer have a 2-4-fold increased risk for colorectal cancer compared to the general population. Thus, in this population an adequate participation in the screening colonoscopy is of particular importance. However, appropriate strategies to increase the participation in screening colonoscopy are still lacking. **Methods:** Cluster-randomized, single blinded, controlled, multicenter trial. At 64 trial sites, 2,360 patients treated for CRC (index patients) were enrolled and n = 1,162 randomized to either paper-based information material only or additional barriers-focused counselling. Index patients were asked to forward trial materials to their FDR. FDR in the intervention group (IG) also received an additional individualized nurse-led counselling on barriers against colonoscopy and were assisted in making appointments to office-based gastroenterologists. **Results:** N = 313 FDR (IG n = 148; n = 165 controls) aged 28-85 years participated in the trial. In n=266 cases histological examination could be analyzed. A total of 205 FDR in these 266 cases underwent preventive colonoscopy (IG n = 99 [80.1%] vs. n = 98 [74.0%]; RR: 1,269; 95% KI [0,808 – 1,994]; p >.05). Polypectomy was performed in n = 72 patients (IG n = 37 vs. n = 35; p >.05). Histological examination revealed n = 2 colorectal carcinoma and 45 adenomas in 205 patients.

Conclusions: The FAMKOL trial confirmed the high effectiveness of an interdisciplinary and trans-sectoral invitation to the screening colonoscopy. FAMKOL also verified the significantly higher risk for adenomas and CRC in the targeted patient population. Hence, the permanent implementation of this invitation program may contribute to decrease CRC mortality. **Trial Registration:** ClinicalTrials.gov: NCT01903395

4. Einleitung

Ausgangslage des Projektes

Mit insgesamt rund 73.000 Neuerkrankungen und über 26.000 Todesfällen jährlich sind kolorektale Karzinome (ICD-10 C18-C20) die zweithäufigste Krebstodesursache in Deutschland (RKI, 2010). Insbesondere für die Vorsorgekoloskopie wurde gezeigt, dass sie ein sehr zuverlässiges Verfahren darstellt, um Darmkrebs in einem frühen und dann heilbaren Stadium zu erkennen. Allerdings ist die Bereitschaft, eine Vorsorgekoloskopie durchführen zu lassen, in der Allgemeinbevölkerung sehr begrenzt (Schmiegel et al., 2008; Edwards et al., 2010; Brenner et al., 2010; Riemann et al., 2011). Obwohl in Deutschland die Vorsorgekoloskopie in den S3 Leitlinien verankert ist und von den gesetzlichen Krankenkassen erstattet wird (Riemann, 2007), nehmen pro Jahr nur etwa 2-3% der anspruchsberechtigten Bevölkerungsgruppe (d.h. Männer und Frauen ab dem 55. Lebensjahr) diese Möglichkeit wahr, was über das 10-Jahres-Screeningintervall betrachtet einer Teilnahmerate von 20-30% entspricht.

Für die Optimierung der Darmkrebsfrüherkennung ist wichtig, in Risiko- und Hochrisiko-Kollektiven eine adäquate Teilnahme an Früherkennungsmaßnahmen, insbesondere an der Vorsorgekoloskopie, sicherzustellen. Erstgradig Verwandte (Eltern, Geschwister, Kinder) von Patienten mit kolorektalem Karzinom haben ein 2-4-fach erhöhtes Risiko, ebenfalls an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken (Waldmann et al. 2009; RKI, 2010). Zahlen aus westlichen Ländern zeigen, dass bei Personen mit familiär erhöhtem Darmkrebsrisiko die Teilnahmerate an einer Vorsorgekoloskopie zwar leicht erhöht, aber weit von einer 100%-Rate entfernt ist (Schmiegel et al., 2008; Sieverding et al., 2008). Die Entwicklung und Evaluation breitenwirksamer und kosteneffektiver Methoden der Motivation zur Vorsorgekoloskopie durch Angehörige nicht-ärztlicher Gesundheitsberufe ist daher für einen flächendeckenden Praxis-Einsatz von hoher Relevanz.

Ziele der Studie

Das Hauptziel von FAMKOL war im Sinne des Ziels 2b des Nationalen Krebsplans einschließlich des Ziels der Unterarbeitsgruppe "Risikoadaptierte Früherkennung" die Verdopplung der Teilnahmerate an der Vorsorgekoloskopie auf 50% durch eine nicht-ärztliche, barrierenbezogene Beratung bei Verwandten ersten Grades von Darmkrebspatienten. Zur Sicherstellung der Breitenwirksamkeit und Überführbarkeit in die Regelversorgung entwickelte FAMKOL ein bundesweites Einladungsverfahren zur risiko-adaptierten Vorsorge-Koloskopie. Nebenziele waren

- die Entwicklung und Pilotierung eines transdisziplinären Modells, das die personellen und fachlichen Ressourcen der nicht-ärztlichen Gesundheitsberufe nutzt und bestehende Versorgungsstrukturen entlastet
- die Detektion >8% fortgeschrittener Adenome bzw. kolorektaler Karzinome im untersuchten Kollektiv,
- die Identifikation organisationaler und emotionaler Barrieren, Genderaspekte, Alter, Bildung, familiäre Situation, Gesundheitsverhalten
- die Dokumentation von Komplikationen mit einem Nachbeobachtungszeitraum von 30 Tagen.

5. Erhebungs- und Auswertungsmethodik

FAMKOL wurde als prospektive, cluster-randomisierte kontrollierte Studie durchgeführt. Zu Studieneinschluss erfolgte auf individueller Ebene die doppelt-verblindete Randomisierung der Indexpatienten (=Patienten mit kolorektalem Karzinom) in die Interventions- oder Kontrollgruppe. Erstgradig Verwandte der Indexpatienten wurden wiederum dem Studienarm zugeordnet, dem die/der jeweilige Indexpatientin/Indexpatient (Cluster-Merkmal) angehörte.

5.1 Endpunkte der Studie

Der primäre Endpunkt war der Anteil der Probanden, die sich binnen 30 Tagen nach Studieneinschluss einer Vorsorgekoloskopie unterzogen oder einen Termin für die Durchführung des Eingriffes vereinbart haben. Durchgeführte Koloskopien wurden durch den Bescheinigungsvordruck vom durchführenden Arzt oder vom beteiligten Studienzentrum gemeldet. Im Falle bestehender Terminvereinbarungen wurde die tatsächliche Durchführung retrospektiv durch die Studienzentrale erfasst. **Folgende sekundäre Endpunkte** wurden untersucht:

- die Karzinom-/Adenomerkennungsrate,
- Barrieren für die Inanspruchnahme der Vorsorgekoloskopie (individuelle, soziodemografische und Umgebungsfaktoren),
- die Effektivität und Kosteneffektivität der Beratungsintervention,
- der zeitliche Abstand zwischen Erstkontakt und Durchführung der Koloskopie und
- das Komplikationsspektrum 30 Tage nach Eingriff

5.2 Datenerhebung

Alle patientenbezogenen Daten wurden in pseudonymisierter Form erfasst. Jeder Patient war durch eine Patientennummer (Code), die bei der Registrierung zugewiesen wurde, gekennzeichnet. Die Datenerhebung erfolgte nach den geltenden Datenschutzbestimmungen. Die Rohdaten wurden in jedem Zentrum gesondert gesammelt und archiviert. Das Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik (IMEBI) erhielt eine Kopie aller Datensätzen zur Zusammenführung und Auswertung. Alle Zentren hatten die Möglichkeit, auf die Daten der Gesamtstudie zuzugreifen und eigene Auswertungen vorzunehmen. In der Studienzentrale wurden die Daten elektronisch erfasst. Die Eingabe erfolgte für 80% des Datensatzes durch 2 Personen unabhängig voneinander. Nicht plausible oder fehlende Daten wurden nach Rücksprache mit den Prüfarzten korrigiert bzw. ergänzt. Die validierten Daten wurden in der Studiendatenbank gespeichert. Am Studienende wurde nach Eingabe aller Eintragungen die Datenbank zum 15.01.2016 geschlossen. Für die Auswertungen wurden die Software SPSS 22.0 und SAS 9.4 verwendet.

5.3 Datenauswertung

Da die primäre Zielgröße binär ist und für die Abhängigkeit der Teilnehmer, die zum selben Index-Patienten gehören, adjustiert werden muss, erfolgte die primäre Analyse im Rahmen eines logistischen Regressionsmodells mit zufälligem Effekt und einer linearen Link-Funktion. Hierbei ist die Koloskopieteilnahme die Zielgröße, die Gruppenzugehörigkeit die relevante Kovariable und der Index-Patient der zufällige Effekt. Zusätzlich wurde die Entfernung zwischen Wohnort und dem nächstgelegenen Studienzentrum als Kovariable ins Modell aufgenommen. Die Analyse der primären Zielgröße erfolgte dabei nach dem Intention-to-treat-Prinzip. Die sekundären Endpunkte wurden, abhängig vom jeweiligen Skalenniveau, ebenfalls im Rahmen von Modellen mit zufälligen Effekten analysiert. Die Analyse von sekundären Endpunkten erfolgte exploratorisch. Das Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik prüfte als unabhängiges, nicht an der Durchführung der Untersuchung beteiligtes Institut.

6. Durchführung, Arbeits- und Zeitplan

6.1 Rekrutierung und Studienablauf

An insgesamt 64 überwiegend DKG-zertifizierten Darmkrebszentren in ganz Deutschland wurden Patienten mit histologisch gesicherter Diagnose Kolorektales Karzinom für die Studie hinsichtlich der definierten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Tabelle 1) gescreent und bei erfüllten Ein- und Ausschlusskriterien als Indexpatienten identifiziert. Die Kontaktaufnahme zu den erstgradig Verwandten erfolgte über die Weitergabe von Studienmaterialien durch die Indexpatienten. 14 Tage nach Weitergabe der Unterlagen an die erstgradig Verwandten endete für die Indexpatienten die Studie (vgl. Abbildung 3).

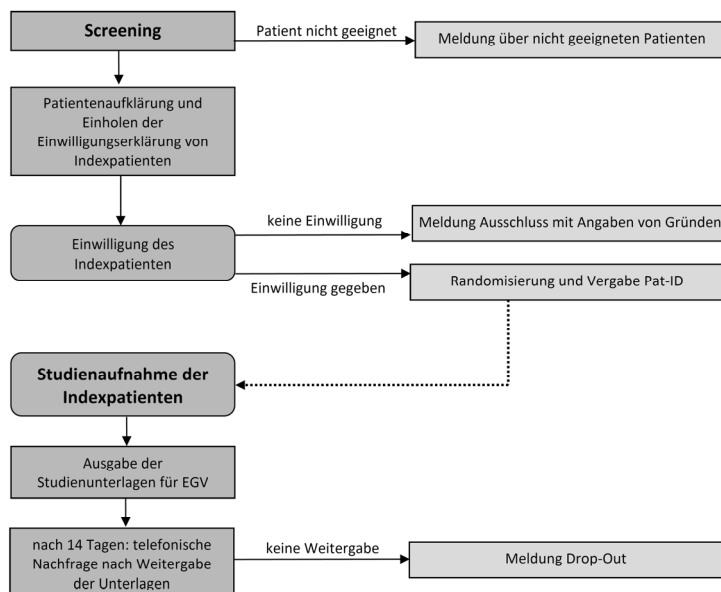


Abbildung 1: Ablauf Rekrutierung von Indexpatienten

Nach der Zusendung der Studienmaterialien mit der unterschriebenen Einwilligungserklärung erfolgte eine telefonische Kontaktaufnahme durch die Study Nurse in der Studienzentrale zur Prüfung der definierten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abbildung 3). Bei Vorliegen der Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Tabelle 2) wurden die erstgradig Verwandten in die Studie aufgenommen.

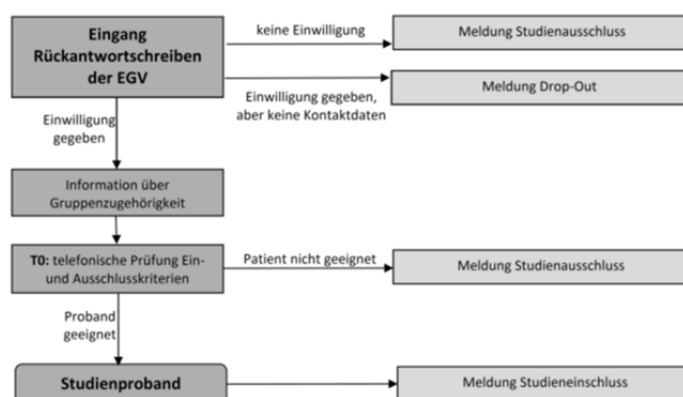


Abbildung 2: Ablauf Rekrutierung von erstgradig Verwandten

6.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die ursprünglich im Antrag definierten Ein- und Ausschlusskriterien wurden im ersten Drittel der Projektlaufzeit erweitert, so dass ab Mai 2013 Studienpatienten sowie Probanden mit den in Tabelle 2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie eingeschlossen wurden.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien für Indexpatienten und EGV

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Indexpatienten	• histologisch gesicherte Diagnose eines kolorektalen Karzinoms • schriftliche Teilnahmeerklärung • Vorhandensein von erstgradig Verwandten im Alter zwischen 40 und 75 Jahren bzw.	• unzureichendes Verstehen der Deutschen Sprache in Wort und Schrift • ist mit der Kontaktaufnahme zu seinem Verwandten nicht einverstanden
Erstgradig Verwandte	• Alter zwischen 40 und 75 Jahren bzw. 10 Jahre vor dem Erst-Erkrankungsalter des zugehörigen Indexpatienten • leibliche Verwandte ersten Grades • ausreichende Kenntnisse der Deutschen Sprache in Wort und Schrift	• eine Koloskopie oder radiologische Untersuchung des Kolons (CT Kolonographie) in den letzten 5 Jahren • abgeschlossene oder laufende Behandlung wegen eines kolorektalen Karzinoms (ICD-10: C18 - C20) • familiäre Polyposis oder Lynch-Syndrom • eine bestehende chronisch entzündliche Darmerkrankung • signifikante Komorbiditäten mit reduzierter Lebenserwartung (ECOG>3)

6.1.2 Gruppenzuteilung

Die Gruppenzuteilung der Indexpatienten erfolgte zufällig über vom IMEBI erstellte Randomisierungslisten. Durch das IMEBI erfolgte die Vergabe einer eindeutigen pseudonymisierten Identifikationsnummer. Nach erfolgreichem Einschluss eines erstgradig Verwandten wurde dieser automatisch der Gruppe zugewiesen, in die der zugehörige Indexpatient randomisiert wurde.

6.1.3 Messzeitpunkte

Zur Baseline (**T0**) wurden relevante soziodemographische Daten der erstgradig Verwandten mittels Dokumentationsbogen erhoben und klinische Merkmale in beiden Studienarmen durch die Studienzentrale telefonisch erfragt. Bei Eignung für die Studienteilnahme wird bei Probanden der Interventionsgruppe die telefonische Beratung sofort durchgeführt. Zum Messzeitpunkt (**T1**) wurden 7 Tage nach Studieneinschluss bei Probanden der Interventionsgruppe die Inanspruchnahme einer Koloskopie sowie bei Bedarf weiterer Beratung und bestehende Barrieren zur Teilnahme an der Vorsorgekoloskopie erfragt und dokumentiert. Zum Hauptmesszeitpunkt der Untersuchung (**T2**) wurde die Teilnahmerate an der Vorsorgekoloskopie in beiden Studienarmen binnen 30 Tagen nach Rekrutierung ermittelt. Eine weitere schriftliche Befragung (**T3**) zur Koloskopie-Durchführung, zu Komplikationen und etwaigen Befunden der Koloskopie erfolgte zusätzlich 6 Monate nach T0. In beiden Befragungen wurden für den Fall, dass Probanden keine Koloskopie durchführen ließen, bestehende Barrieren gegen die Teilnahme erhoben. Für die Meldung durchgeführter Koloskopien wurden die Probanden gebeten, einen Bescheinigungsvordruck vom durchführenden Arzt oder vom beteiligten Studienzentrum ausfüllen zu lassen und diesen anschließend an die Studienzentrale zu schicken.

6.2 Umsetzung der Intervention

Um die Teilnahmerate bei EGV von Darmkrebspatienten an einer Vorsorgekoloskopie zu erhöhen, wurde für Patienten der Interventionsgruppe eine nicht-ärztliche Beratungsintervention angeboten, die von einer Pflegekraft telefonisch umgesetzt wurde. Die Qualität der Interventionsdurchführung

wurde regelmäßig evaluiert. Die geplante Beratungsintervention beinhaltet zwei Ebenen, die im Folgenden beschrieben werden.

6.2.1 Beratung der Indexpatienten in den Darmzentren

Auf erster Ebene richtete sich die Intervention an die Indexpatienten der Interventionsgruppe in den beteiligten Zentren. Die Beratung zielte darauf ab, Kommunikationsbarrieren und Fehlvorstellungen bezüglich der Präventionsmöglichkeiten bei Darmkrebs der Indexpatienten abzubauen und die Indexpatienten zu motivieren, ihren erstgradig Verwandten die Teilnahme an der Studie zu empfehlen sowie die Studienunterlagen zu übergeben.

6.2.2 Beratung der erstgradig Verwandten

Auf zweiter Ebene richtete sich die Intervention an die EGV der Indexpatienten. Probanden der Interventionsgruppe, die ihr Einverständnis zur Studienteilnahme erklärt hatten, erhielten eine telefonische Beratung um individuelle Fragen zur Koloskopie zu beantworten sowie Barrieren der Inanspruchnahme zu erkunden und abzubauen. Ziel war die Vereinbarung eines Termins zur Koloskopie. Zusätzlich erhielten alle Studienteilnehmer eine Call-In Möglichkeit. Alle Kontakte wurden in Protokollen dokumentiert.

6.3 Voraussetzung zur Durchführung der Studie

6.3.1 FAMKOL-Schulungsprogramm

Zur Umsetzung der Studienintervention erhielten die Study Nurses der Rekrutierungskliniken eine spezielle Schulung. Zur optimalen Beratung zu Vorsorgemöglichkeiten von Darmkrebs wurde neben der Schulung von studienspezifischen Inhalten u.a. die kommunikative und fachliche Kompetenz gestärkt und medizinische Grundlagen zum kolorektalen Karzinom vermittelt. Das eintägige Schulungsprogramm umfasste insgesamt sieben Module (vgl. Tabelle 3). An der Schulung wirkten unter der Leitung der wissenschaftlichen MitarbeiterInnen auch ein ärztlicher Vertreter sowie eine Psychologin mit.

Tabelle 2: Modularisierte Inhalte der FAMKOL-Schulung

Modulbezeichnung	Inhalte
Modul 1: Einleitung	- allgemeine Projektinformationen - Forschungsstand und Ziel der FAMKOL-Studie - Ablauf der FAMKOL-Studie - Aufgaben im Rahmen der Studie
Modul 2: Gesprächsführung	- Bedürfnisse onkologischer Patienten - Beziehungsaufbau und Beratung - Grundlagen der Gesprächsführung - Persönlichkeits- und Kommunikationstypen
Modul 3: Studienmanagement	- Aufgaben in der Arbeit mit Indexpatienten - Arbeit mit den Studienmaterialien
Modul 4: KRK- medizinischer Hintergrund	- KRK- Inzidenz und Prävalenz - Risikogruppen: genetisches und familiäres Risiko - Risikofaktoren KRK - Screening – mögliche Verfahren Vor- und Nachteile - Koloskopie-Durchführung, Komplikationen, TN-Raten, gesetzliche Grundlagen - Therapiemöglichkeiten Darmkrebs

Modulbezeichnung	Inhalte
Modul 5: Fachliche Beratungsinhalte	- Handlungsbarrieren zur Inanspruchnahme der Koloskopie - Spezifische Handlungsbarrieren und Beratungsinhalte - Fachliche Beratungsinhalte
Modul 6: Praktische Übung zur FAMKOL-Beratung	- Theoretische Grundlage: transtheoretisches Modell der Verhaltensänderung - Vorstellung von ausgewählten Techniken der motivierenden Gesprächsführung - Gruppenübung zur FAMKOL-Beratung
Modul 7: Abschluss und Austausch	- Zusammenfassung - Klärung von Fragen und organisatorischen Problemen

6.3.2 Standardisierung der Studienintervention und Qualitätssicherung

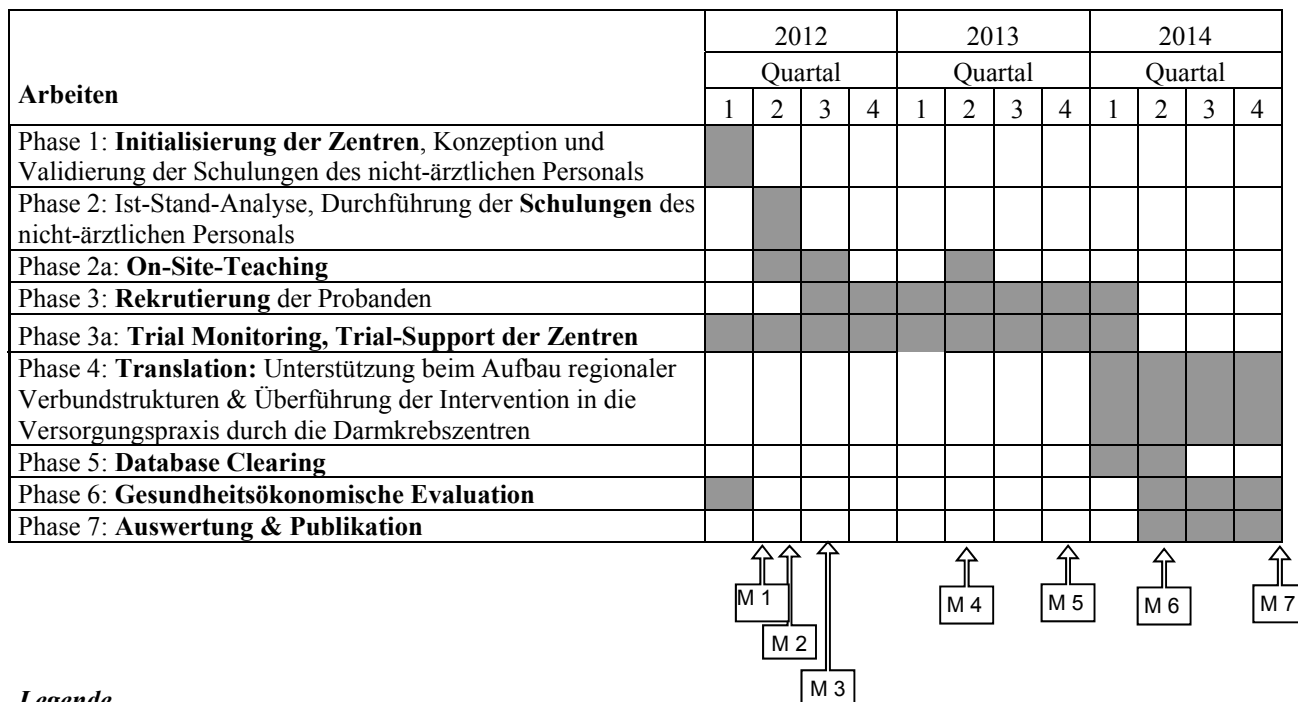
Die Studie wurde entsprechend der International Conference on Harmonization, Note for Guidance on Good Clinical Practice (ICH-GCP) Grundsätze und Deklaration von Helsinki geplant, durchgeführt und ausgewertet. Zur Standardisierung der Umsetzung der Studienintervention wurde neben der Schulung und ggf. wiederholten Nachschulung der Study Nurses ein Schulungsmanual erarbeitet, das den genauen Ablauf und die Inhalte der Studie beschreibt. Außerdem war eine Unterstützung bei der Studienumsetzung in den beteiligten Zentren jederzeit durch die Studienzentrale gegeben. Im Sinne der GCP erfolgten in jedem Rekrutierungszentrum Monitorings vor Beginn des ersten Patienteneinschlusses als auch zur Schließung des Zentrums. Zur Initiierung wurden sowohl mit den durchführenden Study Nurses als auch den Prüfarzten Inhalte, Aufgaben und die organisatorischen Ausgangsvoraussetzungen besprochen und geprüft. Außerdem wurde ein Prüfarztordner für die teilnehmenden Zentren erstellt, welcher u.a. essentielle Dokumente für die Durchführung der Studie (Screening-Log, Patient-ID-Log und den Formblättern des Studienmanagements, Monitoring) Prüfplan (Studienprotokoll) und Prüfplanänderungen enthielt. Im Abschluss-Monitoring wurden die abgeschlossenen Studienakten besprochen, der Prüfarztordner auf Vollständigkeit geprüft und die Umsetzung und Rahmenbedingungen der Studie besprochen. Alle durchgeführten Monitorings wurden in Protokollen dokumentiert und den Zentren zur Ablage im Prüfarztordner übermittelt. Durch die Auswertung der Protokolle können konkrete Aussagen darüber getroffen werden unter welchen Rahmenbedingungen die Studie in den FAMKOL-Kliniken umgesetzt wurde (vgl. Kapitel 8.2.).

6.3.2 Design des organisierten Einladungsverfahrens

Aufgrund der geltenden Datenschutzbestimmungen war es nicht möglich, die erstgradig Verwandten der Indexpatienten direkt zu kontaktieren. Daher erfolgte die Einladung zur Studienteilnahme und die Weitergabe der notwendigen Studienunterlagen durch die Indexpatienten per Post oder persönlich. Waren Indexpatienten aufgrund ihres Gesundheitszustandes nicht in der Lage, die Unterlagen in angemessener Zeit weiterzuleiten, bestand die Möglichkeit des Postversandes durch die teilnehmenden Studienzentren.

6.4 Darstellung und Analyse der Arbeiten im Vergleich zum ursprünglichen Arbeits- und Zeitplan

Für das Vorhaben war ein Zeitraum von 36 Monaten vorgesehen. Abbildung 1 zeigt die Meilensteine und zugehörigen Arbeitspakete in der ursprünglich beantragten Fassung.



Legende

Meilenstein 1 (M1)	Zentren sind initialisiert, Datamanagement System ist etabliert
Meilenstein 2 (M2)	Personal der beteiligten Zentren wurde durch Schulung auf die Studiumsetzung vorbereitet. Evaluierte Schulungsmanuale liegen vor.
Meilenstein 3 (M3)	Erster Studienpatient wird eingeschlossen
Meilenstein 4 (M4)	50% der Studienpatienten eingeschlossen
Meilenstein 5 (M5)	Letzter Studienpatient eingeschlossen
Meilenstein 6 (M6)	Letzter Studienpatient hat Messzeitpunkt T3 passiert (Ende der Datenaufnahme)
Meilenstein 7 (M7)	Veröffentlichung der Studienergebnisse und Verbreitung der Studieninhalte u.a über Konferenzen, Aufbereitung der Schulungsmodule für Fachweiterbildung Onkologische Pflege

Abbildung 3: Meilensteinplanung und Arbeitspakete in der beantragten Fassung

Entgegen der ursprünglichen Planung ergaben sich im Projektverlauf organisatorische und logistische Verzögerungen, die bei der Planung des Arbeits- und Zeitplans nicht vorhersehbar waren.

Basierend auf den Strukturierten Qualitätsberichten nach §137 SGB V der ehemals 30 Studienzentren konnten wir zum Zeitpunkt der Antragstellung im Jahr 2011 von einer Mindest-Rekrutierungskapazität von 3.510 Primärfällen p.a. ausgehen. Die tatsächlich erbrachten Rekrutierungszahlen der Zentren lagen aber weit darunter. Im Rahmen der ständigen Qualitätssicherung wurden seit Studienbeginn monatlich hierzu die Rekrutierungsergebnisse der teilnehmenden Zentren monitort und alle Kliniken per Newsletter informiert. Zusätzlich erfolgte die Nachrekrutierung von zusätzlichen 34 Studienzentren im Zeitraum Februar 2014 – Dezember 2014.

6.5 In der Laufzeit erreichte Ziele und Abweichungen zur Planung

Statt der geplanten 30 Studienzentren konnten bis zum Studienende insgesamt 64 nationale Darmzentren und Fachpraxen für Gastroenterologie für die Teilnahme an FAMKOL gewonnen werden. Damit ist FAMKOL die größte Interventionsstudie zur Risiko-adaptierten Darmkrebsfrüherkennung europaweit. Alle im Förderantrag benannten Ziele konnten in der Projektlaufzeit erreicht werden. Für die ausführliche Ergebnisdarstellung siehe Kap. 8. Nachfolgend gehen wir detailliert auf die vorgenommenen Abweichungen vom Studienplan ein, die für das Erreichen der Studienziele notwendig waren.

6.5.1 Erweiterung der Einschlusskriterien

Im Einvernehmen aller klinischen Partner der Studienleitung wurde am 30.04.2013 die Absenkung des Mindestalters zur Studienteilnahme von 45 auf 40 Jahre bei der federführenden Ethikkommission der Medizinischen Fakultät in Halle beantragt. Zusätzlich wurde beantragt, analog zur aktualisierten Fassung der S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, auch erstgradig Verwandte (EGV) mit einem Alter 10 Jahre vor dem Erst-Erkrankungsalter des zugehörigen Indexpatienten in die Studie einschließen zu können. Mit Schreiben vom 22.05.2013 wurden die beantragten Änderungen von der federführenden Ethikkommission in Halle genehmigt. Bis zum 06.08.2013 wurde das beantragte Amendment auch bei allen involvierten nachgeordneten Ethikkommissionen bewilligt.

6.5.2 Änderungen der Fallzahlplanung/Stichprobe

Für die Berechnung der notwendigen Stichprobengröße wurde bei Antragstellung davon ausgegangen, dass pro Indexpatient durchschnittlich $m=3$ erstgradig Verwandte die Einschlusskriterien erfüllen. Um der damit verbundenen potentiell hohen Korrelation innerhalb des Familien-Clusters Rechnung zu tragen, wurde der Designeffekt für Cluster-randomisierte Studien mit einem konservativen Intra-Class-Korrelationskoeffizienten (ICC) für Familienstudien von 0,3 (Lapointe, J. et al.: Psychooncology. 2012; 21(5):515-23) von 1,6 geschätzt. Tatsächlich lag die durchschnittliche Anzahl eligibler EGV bei 1,7/ Indexpatient. Basierend auf den vorliegenden Daten ergab eine Neuberechnung des Design-Effekts $[DE = 1 + ICC (m-1)]$ bei $m=2$ EGV und einem noch immer konservativen ICC von 0,2 eine korrigierte effektive Stichprobengröße (ESS) von 77 Probanden pro Gruppe $\cdot 1,2 (DE) = 93$ Indexpatient(inn)en/ Gruppe.

Da die Fallzahlplanung von einer Dropout-Rate von mindestens 50% ausging, wurden mit Änderungsantrag vom 19.08.2014 $n=372$ erstgradig Verwandte (186 pro Gruppe) geplant, um den angenommenen Interventionseffekt mit 90%-iger Sicherheit nachweisen zu können. Mit einer tatsächlichen Drop-out-Rate von nur 27/ 340 Fällen (7,9%) wurde das Rekrutierungsziel um 203% übertroffen. Damit liefert FAMKOL sicher die nötige Datenbasis zur Beurteilung des Interventionseffektes.

6.5.3 Änderungen der Projektlaufzeit

Da bereits im Februar 2014 absehbar war, dass die Projektziele in der ursprünglich geplanten Laufzeit nicht mehr erreicht werden können, wurde am 15.04.2014 ein Antrag auf kostenträchtige Verlängerung gestellt, der am 08.08.2014 unter Auflagen negativ beschieden wurde. Nach erfolgter Stellungnahme am 19.08.2014 durch die Studienleitung wurde am 02.10.2014 die kostenneutrale Laufzeitverlängerung um 8 Monate bewilligt. Die erreichte Rekrutierung lag sogar über der Schätzung aus dem Verlängerungsantrag vom 15.04.2014 (vgl. Abbildung 2).

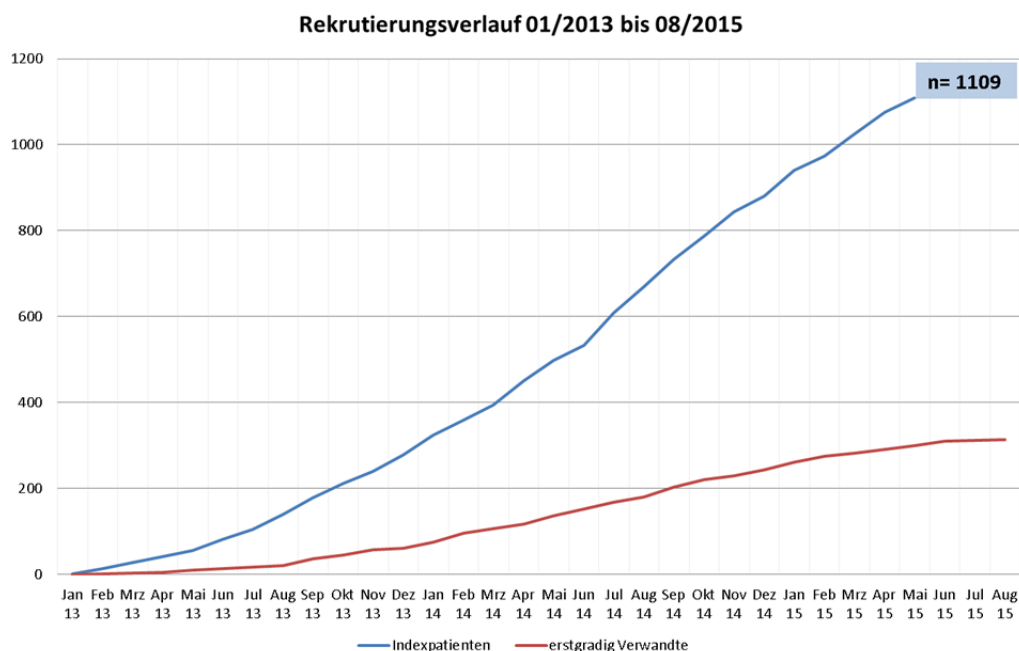


Abbildung 4: Verlauf Einschluss Indexpatienten und EGV

Dennoch traten auch weiterhin organisatorisch-logistische Zeitverzögerungen in der Studienumsetzung auf. Im Mittel begannen Studienzentren erst 18,36 Wochen ($\pm 14,02$) nach Eingang der schriftlichen Teilnahmeerklärung mit der Rekrutierung von Indexpatienten. Die maximale Zeitspanne zwischen Initiierung eines Studienzentrums bis zum Einschluss des ersten Studienprobanden in die Studie lag bei 106 Wochen, nötige Kooperationsverträge benötigten durchschnittlich mehr als 5 Monate bis zum vollständigen Vertragsabschluss (maximal 145 Wochen). In der nachfolgenden Detailanalyse wird zudem deutlich, dass die vertraglich zugesicherte Fallpauschale keinen positiven Effekt auf die Dauer der innerbetrieblichen Abläufe der Studienzentren hatte. Im Gegenteil ist festzustellen, dass die nach dem 01.02.2014 neu hinzugewonnenen Studienzentren durchschnittlich schneller mit der Rekrutierung begannen, obwohl für diese Kliniken keine Fallpauschale vereinbart worden war (vgl. Tabelle 1).

Tabelle 3: Zeitliche Verzögerungen im Studienablauf

	Zentren bis 02/2014 mit Vergütung			Zentren ab 02/2014 ohne Vergütung		
	Min, Max	n=34 MW	SD	Min, Max	n=30 MW	SD
Rekrutierung						
TN-Erklärung bis Rekrutierungsbeginn	3; 59	20,7	14,3	2; 53	15,1	13,3
Initiierung bis Rekrutierungsbeginn	0; 106	10,3	18;7	0; 16	3,7	4,9
Ethik						
Beantragung bis Erhalt Ethikvotum	0; 15	3,2	3,1	0; 12	2,5	2,9
Erhalt Ethikvotum bis Rekrutierungsbeginn	1; 100	16,4	18,1	1; 61	14,4	17;3
Vertrag						
TN-Erklärung bis Abschluss Vertrag	6; 145	25,4	30,7	5; 69	16,3	17,8
an Klinik versendet bis Abschluss Vertrag	1; 108	13,9	25,7	1; 55	8,4	13,4

7. Ergebnisse

7.1 Datenbasis

Der Rekrutierungszeitraum für Indexpatienten betrug 29 Monate (01/2013 – 05/2015). Bis August 2015 wurden erstgradig Verwandte in die Studie eingeschlossen.

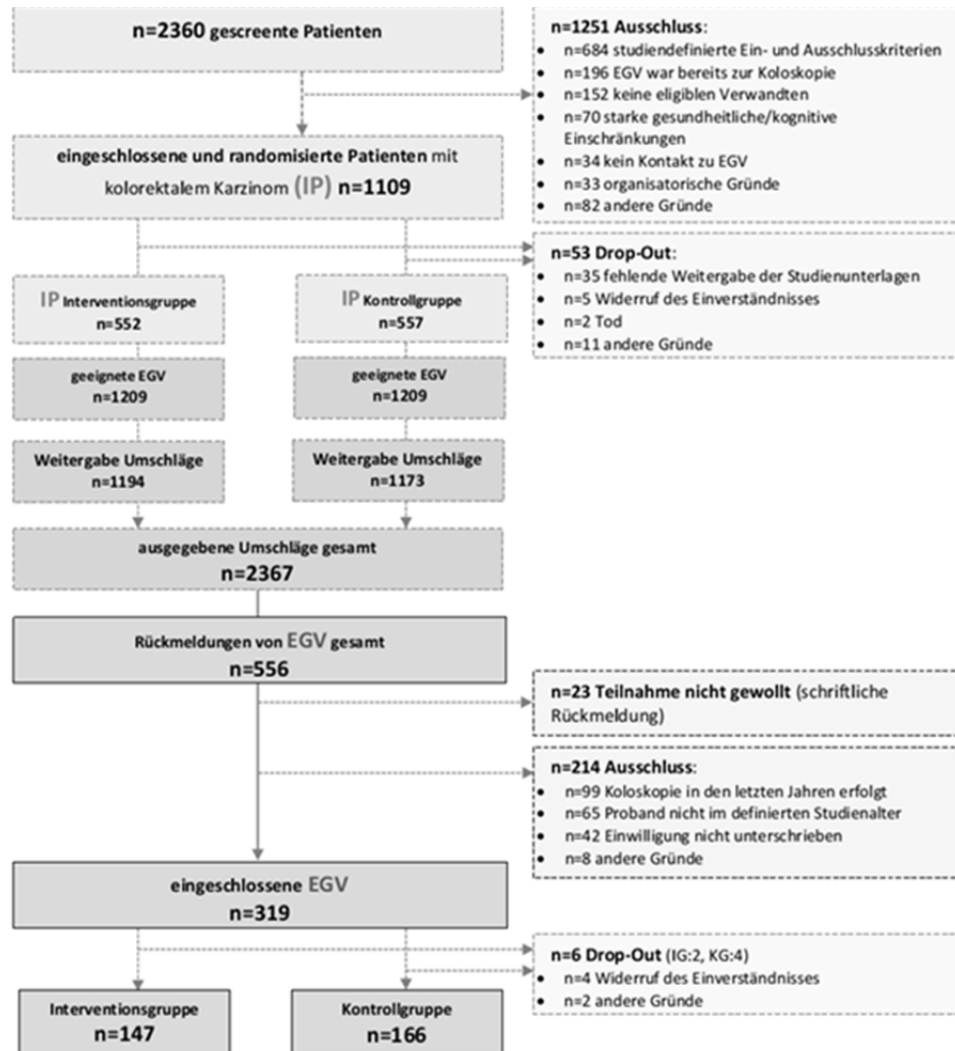


Abbildung 5: CONSORT-Diagramm Rekrutierungsverlauf Indexpatienten und EGV

Innerhalb dieser Periode wurden insgesamt 2.411 Patienten für die Studie gescreent und insgesamt 1.109 Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten, in die Studie aufgenommen. In n=54 Studienzentren fand die Kontaktaufnahme mit dem Indexpatienten überwiegend während des stationären Aufenthalts statt. Nur in einem Fall waren dazu mehr als die vier definierten Patientenkontakte notwendig. 14 Tage nach Studieneinschluss erfolgte eine telefonische Nachfrage, ob die Studienunterlagen an die erstgradig Verwandten weitergeleitet wurden. Bei anhaltend bestehenden Bedenken fand eine wiederholte Beratung statt. Der durchschnittliche Zeitaufwand pro Indexpatient für studienspezifische Aufgaben lag zwischen 10 und 90min, im Durchschnitt bei 28,31min (SD: 17,20). Der durchschnittliche Zeitaufwand für die reine Beratungstätigkeit im Kontakt mit dem Patienten lag zwischen 10 und 60min, im Durchschnitt bei 25,58min (SD: 13,25).

Die zufällige Verteilung der Indexpatienten in die Versuchs- und Kontrollgruppe findet sich in Abbildung 6 wieder. Nach einem Dropout von 53 Indexpatienten gaben insgesamt 1.056 Indexpatienten die Studienunterlagen verbunden mit der Studieneinladung an ihre erstgradig Verwandten weiter.

Insgesamt meldeten sich 556 erstgradig Verwandte (EGV) in der Studienzentrale zurück. Davon mussten 214 Personen aufgrund der definierten Ein- und Ausschlusskriterien ausgeschlossen werden. 21 EGV hatten sich mit dem expliziten Wunsch der Nichtteilnahme zurückgemeldet und sechs brachen die Studie vorzeitig ab (Drop-Out). Insgesamt liegen zur Auswertung die Datensätze von 313 EGV vor, wobei diese nach erfolgreichem Einschluss die Gruppenzuweisung erhielten, in die der zugehörige Indexpatient randomisiert wurde. Festgesetzte Messzeitpunkte waren der Tag des Einschlusses (T0), 7 Tage nach Einschluss (T1) sowie zwei Follow up-Messungen am 30 Tage (T2) und 6 Monate (T3) nach T0 (vgl. Abbildung 6).

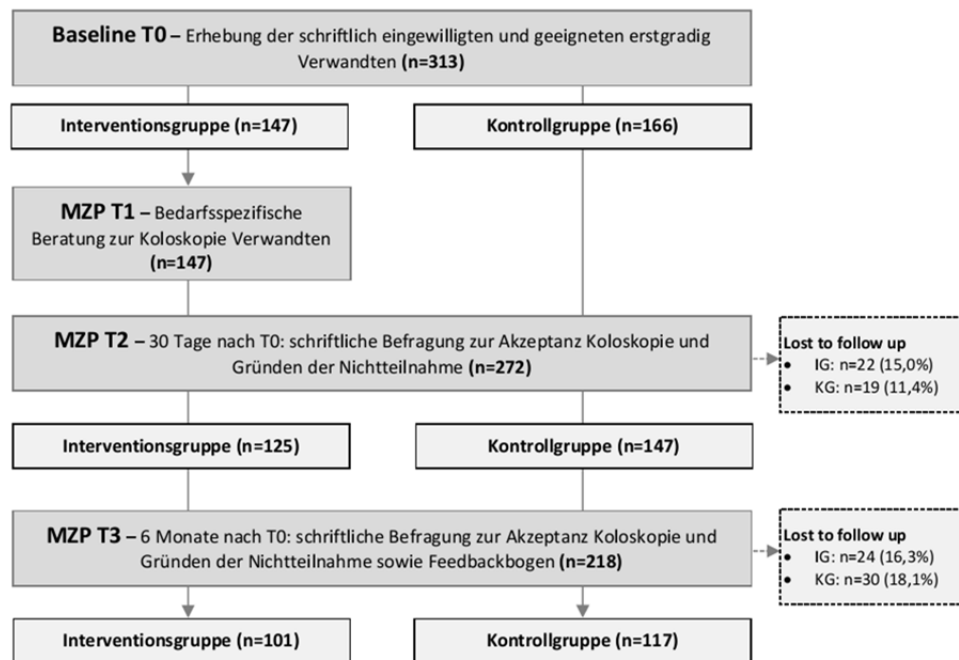


Abbildung 6: Überblick Rücklauf Fragebögen

7.1.1 Stichprobencharakteristika Indexpatienten

Die 1056 in den Kliniken rekrutierten Indexpatienten waren im Mittel 68,4 ($\pm 10,8$) Jahre alt. Der jüngste Studienteilnehmer war 31 Jahre und der älteste 91 Jahre. Die Stichprobe zeigt eine vergleichbare Verteilung (Chi-Quadrat-Test: $p = 0.217$) des Geschlechts in allen Altersgruppen.

Tabelle 4: Stichprobencharakteristik der Indexpatienten

	n	%
Geschlecht (n=1039)		
weiblich	463	44,6
männlich	576	55,4
Staatsangehörigkeit (n=1039)		
deutsch	993	98,5
andere (=italienisch)	15	1,5
Schulische Bildung (n=897)		
Ohne Schulabschluss	13	1,4
Volks-/Hauptschulabschluss bzw. 8. Klasse POS	451	50,3
Mittlere Reife, Realschulabschluss bzw. 10. Klasse POS	293	32,7
Abitur/ Hochschulreife bzw. EOS	140	15,6
Berufliche Bildung (n=841)		
kein Ausbildungsabschluss	68	8,1
in Ausbildung	15	1,8
Lehre/Ausbildung	508	60,4
Fachschulabschluss bzw. Meister	109	13,0
Studium	119	14,1
sonstiger Abschluss	22	2,6
Berufsstatus (n=973)		
arbeitslos	23	2,4
angestellt	196	20,1
selbstständig	44	4,5
Ausbildung/Studium	3	0,3
Hausfrau/ -mann	34	3,5
Rentner/in	673	69,2
ICD-10 Diagnose (n=929)		
C18	560	60,3
C19	13	1,4
C20	356	38,3
UICC-Stadium (n=727)		
0	4	0,6
1	146	20,1
2	197	27,1
3	241	33,1
4	139	19,1
Aktueller Behandlungsgrund (n=1018)		
Ersterkrankung	893	87,7
Zweitumor	43	4,2
Rezidiv	36	3,5
Nachsorge	46	4,5

7.1.2 Stichprobencharakteristika EGV

Patienten der Interventions- (n=147) und Kontrollgruppe (n=166) waren hinsichtlich der erfassten soziodemographischen Parameter vergleichbar. Tendenziell waren prozentual in der Kontrollgruppe (66,9%) anteilig mehr Frauen vertreten als in der Interventionsgruppe (57,1%). Dieser Gruppenunterschied ist aber nicht statistisch signifikant (p= .076).

Tabelle 5: Stichprobencharakteristik der EGV

	Interventionsgruppe Anzahl (%)	Kontrollgruppe Anzahl (%)	p-Wert
Anzahl	147	166	
Alter (n=313)	51,04 (SD 8,40)	49,90 (SD7,4)	.207
Geschlecht (n=313)			
weiblich	84 (57,1)	111 (66,9)	.076
männlich	63 (42,9)	55 (33,1)	
Staatsangehörigkeit (n=313)			
deutsch	147 (100,0)	165 (99,4)	
andere (=italienisch)	0	1 (0,6)	
Schulische Bildung (n=311)			
kein Abschluss	0	1 (0,6)	.734
Volks-/Hauptschulabschluss bzw. 8. Klasse POS	20 (13,7)	19 (11,5)	
Mittlere Reife, Realschulabschluss bzw. 10. Klasse POS	77 (52,7)	91 (55,2)	
Abitur/ Hochschulreife bzw. EOS	49 (33,6)	54 (32,7)	
Berufliche Bildung (n=304)			
kein Ausbildungsabschluss	2 (1,4)	5 (3,1)	.477
in Ausbildung	1 (0,7)	2 (1,3)	
Lehre/Ausbildung	67 (46,5)	81 (50,6)	
Fachschulabschluss bzw. Meister	34 (23,6)	27 (16,9)	
Studium	37 (25,7)	44 (27,5)	
sonstiger Abschluss	3 (2,1)	1 (0,6)	
Berufsstatus (n=310)			
arbeitslos	2 (1,4)	6 (3,7)	.586
angestellt	111 (75,5)	127 (77,9)	
selbstständig	13 (8,8)	11 (6,7)	
Ausbildung/Studium	0	1 (0,6)	
Hausfrau/ -mann	8 (5,4)	6 (3,7)	
Rentner	13 (8,8)	12 (7,4)	
Raumtyp (n=308)¹			
überwiegend städtisch	90 (62,9)	95 (57,6)	.485
teilweise städtisch	26 (18,2)	39 (23,6)	
ländlich	27 (18,9)	31 (18,8)	

Im Durchschnitt waren die eingeschlossenen Studienteilnehmer 50,4 Jahre ($\pm 7,9$) alt, wobei der jüngste EGV 28 Jahre und der älteste EGV 75 Jahre alt war. Über Dreiviertel (77%, n=241) der EGV sind jünger als 55 Jahre und hätten damit nicht den Anspruch auf eine Koloskopie im Rahmen des gesetzlichen Früherkennungsprogramms. Von den zurückgemeldeten Teilnehmern waren es zu zwei Dritteln Frauen (62,3%, n=195) und nur zu einem Drittel (37,7%, n=118) Männer. Eine systematische Verzerrung der Stichprobe liegt nicht vor.

7.2 primärer Endpunkt Koloskopieteilnahmerate

Zur Analyse des Effektes der Intervention auf die Durchführung einer Koloskopie standen die Daten von 313 EVG-Probanden zur Verfügung. In die Analyse gingen 266 Datensätze ein. 47 Beobachtungen wurden von der Berechnung ausgeschlossen, da kein histologischer Befund dokumentiert war oder ein ärztlich unterschriebener Koloskopiebefund fehlte. Die rohen Teilnahmeraten an der

¹ Einteilung Raumtypen 2010 laut Bundesamt für Bauwesen und Raumordnung (http://www.bbsr.bund.de/BBSR/DE/Raumbeobachtung/Raumabgrenzungen/Raumtypen2010_vbg/Raumtypen2010_alt.html?nn=443270)

Vorsorgekoloskopie betrugen in der Interventionsgruppe 80,1% und in der Kontrollgruppe 74,0%. Damit wurde das Ziel von 50% Koloskopieteilnahmerate in beiden Gruppen weit übertroffen. Zur Einschätzung des Interventionseffektes wurde ein logistisches Regressionsmodell gerechnet. Adjustiert wurde hierbei für die Wohnortentfernung zwischen Patient und EGV (Model 1, vgl. Tabelle 6). Das Risiko das ein EGV unter Intervention eine Koloskopie durchführen lässt, erhöht sich um 26,9% (RR: 1,269; 95% KI [0,808 – 1,994]).

Tabelle 6: Adjustierte Risikodifferenz zur Koloskopieteilnahme

Studienarm	Beta-Estimate	Standard-fehler	Alpha	Konfidenzgrenzen		Chi-Quadrat	Pr > ChiSq
				untere	obere		
OR							
Intervention	0,310	0,296	0,05	-0,271	0,890	1,09	0,296
Exp(Intervention)	1,363	0,404	0,05	0,763	2,436		
RR							
Intervention	0,238	0,231	0,05	-0,213	0,690	1,07	0,301
Exp(Intervention)	1,269	0,293	0,05	0,808	1,994		

Anschließend wurde das Modell bezüglich vorhandener Familienheterogenität angepasst. Der vermutete Clustereffekt wurde als zufälliger Effekt in das Logistische Regressionsmodell aufgenommen (Model 2). Dieses gemischte logistische Regressionsmodell ergab ein RR von 1,248 (95%iges KI [0,780 – 1,995]) unter Intervention eine Koloskopie durchzuführen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Analysen zeigen eine leichte Effekterhöhung unter Intervention, jedoch ist dies nicht statistisch signifikant. Die Effektmaße (RR) unterscheiden sich in beiden Analysen nur gering. Die Angenommene Heterogenität über die eingeschlossenen Familien führte demzufolge zu keiner relevanten Verzerrung des Interventionseffektes (vgl. Tabelle 7).

Tabelle 7: Risikodifferenz mit Clustereffekt der Familiengröße (Modell 2)

Studienarm	Beta-Estimate	Standard-fehler	Alpha	Konfidenzgrenzen		Chi-Quadrat	Pr > ChiSq
				untere	obere		
OR							
Intervention	0,289	0,310	0,05	-0,318	0,897	0,87	0,350
Exp(Intervention)	1,336	0,414	0,05	0,728	2,453		
RR							
Intervention	0,221	0,240	0,05	-0,248	0,691	0,85	0,356
Exp(Intervention)	1,248	1,248	0,05	0,780	1,995		

7.3 Sekundäre Endpunkte

7.3.1 Karzinom-/Adenomdetektionsrate

Insgesamt 75 Präparate wurden histologisch befundet. Mit der Detektion von zwei High-Grade-Adenomen und weiteren zwei kolorektalen Karzinomen wurde das familiär erhöhte Risiko analog zu den verfügbaren Referenzdaten (Brenner et al. 2014) bestätigt. Die nachfolgende Klassifizierung der befundeten 75 Adenome erfolgte nach Berger, Ettrich & Dollinger (2015) in Tabelle 8.

Tabelle 8: Klassifizierung der Adenombefunde

Klassifizierung	n=75	%
Größe des Adenoms		
< 1 cm	70	93,3
≥als 1cm	5	6,7
Art des Adenoms		
tubulär	56	74,7
tubulo-villös	6	8
serratiert	13	17,3
Intraepitheliale Neoplasie		
low-grade	73	97,3
high-grade	2	2,7
Karzinome		
Karzinom	2	
ID 0374/01: invasives mittelgradig differenziertes Adenokarzinom G2, UICC Stadium I		
ID 0418/03: intraepitheliales "Carcinoma in situ" (pTis), High-Risk nach Hermanek		

Mit Hinblick auf die Altersverteilung der signifikanten Befunde zeigt sich darüber hinaus ein überproportional erhöhtes Risiko in der Altersgruppe der unter-55-Jährigen Studienteilnehmer (vgl. Abbildung 7).

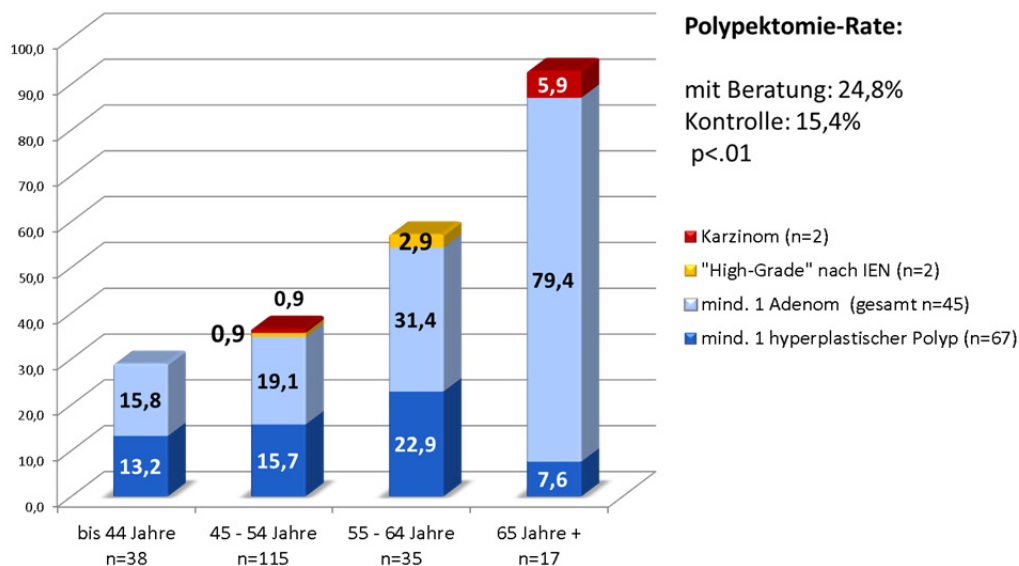


Abbildung 7: Histologiebefunde nach Altersgruppen

Die vorliegenden Befunde wurden ebenfalls hinsichtlich ihrer Lokalisation klassifiziert (vgl. Abbildung 8). Auf den linksseitigen Darmabschnitt, der durch eine starre Rektoskopie beurteilbar wäre, entfallen mit 47,3% weniger als die Hälfte der signifikanten Befunde. Insbesondere eines der inzidenten Karzinome wäre ohne eine vollständige Koloskopie nicht detektiert worden.

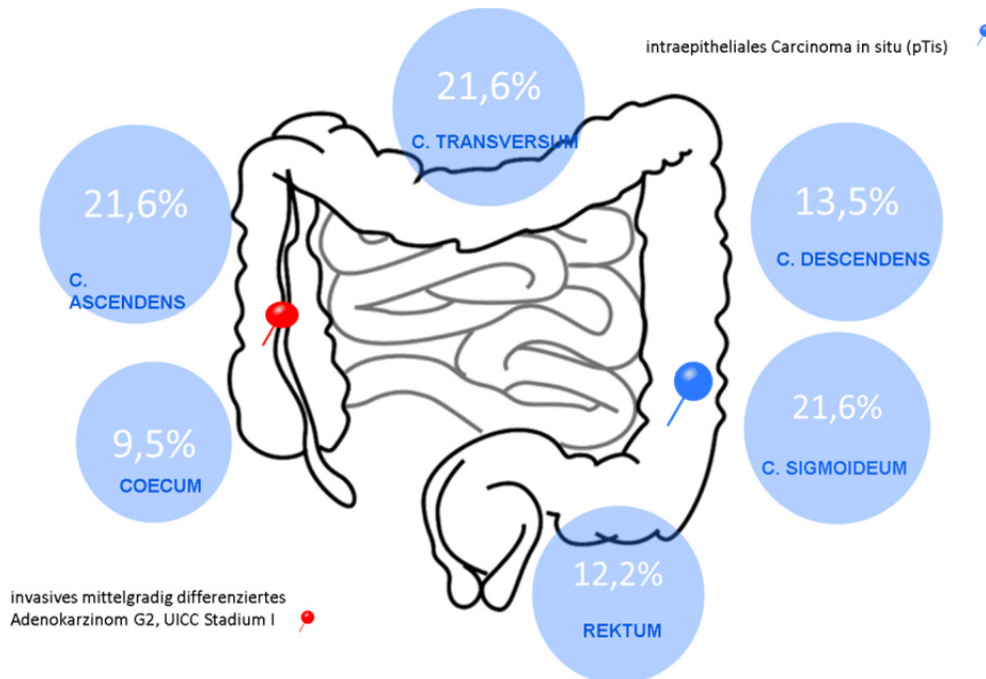


Abbildung 8: Lokalisation signifikanter Befunde

7.3.2 Barrieren für die Inanspruchnahme der Vorsorgekoloskopie

Von den insgesamt 313 eingeschlossenen erstgradig Verwandten haben insgesamt 205 Probanden eine Koloskopie durchführen lassen. 61 Probanden gaben verschiedene Barrieren an, weshalb sie bis Studienende keine Koloskopie haben durchführen lassen (vgl. Tabelle 9).

Tabelle 9: Gründe für Nichtdurchführung der Vorsorgekoloskopie

Grund ¹	Interventionsgruppe (n= 25)		Kontrollgruppe (n=36)		p-Wert ²
	n	%	n	%	
Ich habe aktuell keine Beschwerden.	15	60,0	20	55,6	.730
Ich habe keine Zeit.	10	40,0	9	25,0	.213
Die Darmspiegelung wurde mir bisher nicht von einem Arzt empfohlen.	6	24	13	36,1	.315
Ich habe im Moment andere gesundheitliche Probleme.	4	16,0	6	16,7	.945
Die Vorbereitung ist unangenehm und aufwendig.	6	24,0	2	5,6	.036³
Die möglichen Komplikationen schrecken mich ab	3	12,0	5	13,9	.830
Ich befürchte Schmerzen bei der Untersuchung.	5	20,0	1	2,8	.026³
Ich habe die Befürchtung, dass etwas Schlimmes bei der Untersuchung herauskommt.	2	8,0	2	5,6	.704
Mir ist eine solche Untersuchung peinlich.	2	8,0	1	2,8	.354
Ich habe mich mit dem Thema noch nicht befasst.	3	12,0	1	2,8	.152
Ich hätte zu lange auf einen Termin beim niedergelassenen Gastroenterologen warten müssen.	1	4,0	1	2,8	.792
Diese Untersuchung ist bei mir nicht sinnvoll.	0	0	0	0	-
Ich weiß nicht, wozu die Darmspiegelung gut sein soll.	1	4,0	0	0	.226

¹: Mehrfachantworten möglich; ²: Pearson-Chi-Quadrat; ³: <0.05 statistische Signifikanz

In beiden Studienarmen war die aktuelle Beschwerdefreiheit der häufigste Grund zur Nichtteilnahme an einer Vorsorgekoloskopie. Signifikant häufiger wurde von Probanden der Interventionsgruppe die Darmvorbereitung und die Angst vor Schmerzen durch die Untersuchung benannt. Es ist anzunehmen, dass Probanden der Interventionsgruppe durch die ausführliche Beratung eher für mögliche Komplikationen sensibilisiert und besser über Risiken der Untersuchung informiert waren.

Kontrollgruppe

Insgesamt wurden 165 Gespräche mit EGV der Kontrollgruppe geführt und in einer Gesprächsnotiz festgehalten. Mit einer durchschnittlichen Gesprächsdauer von 13,4min ($\pm$ 6,2min) variierte die Dauer der Telefonate zwischen 5 und 35 Minuten. In diesen Gesprächen wurde die Eignung zur Teilnahme an der Studie geprüft und das Studienprocedere (Befragung, Umgang mit Bescheinigungsvordruck) besprochen. Äußerten Studienteilnehmer Fragen wurden sie an ihren Hausarzt bzw. Gastroenterologen verwiesen.

Interventionsgruppe

Insgesamt wurden 147 telefonische Beratungen durchgeführt mit einer durchschnittlichen Gesprächsdauer von 26,6 Minuten (zwischen 5 und 50 Minuten). Ein Studienteilnehmer brach das Beratungsgespräch ab, da er keine Informationen mehr benötigte. Insgesamt konnten von den insgesamt 146 Beratungsteilnehmern nur 83 (56,8%) identifiziert werden, die keine konkreten Bedenken bzw. Barrieren hinsichtlich einer Vorsorgekoloskopie kommunizierten. Diese Studienteilnehmer erhielten eine allgemeine Beratung mit folgenden inhaltlichen Schwerpunkten:

- familiäres Risiko,
- Bedeutung und Sinnhaftigkeit der Vorsorge,
- Vorteile einer Koloskopie und Risiken/ Komplikationen,
- Vorgehen Terminierung einer Vorsorgekoloskopie beim Gastroenterologen,
- Vorbereitung der Untersuchung (z.B. Abführmaßnahmen),
- Ablauf einer Koloskopie und Nachbereitung.

In insgesamt 63 Beratungsgesprächen (43,2%) wurden konkrete Barrieren zur Inanspruchnahme der Vorsorgeuntersuchung identifiziert (vgl. Tabelle 10). Für Studienteilnehmer mit geäußerten Bedenken wurde die Beratung spezifisch und individuell ausgerichtet bzw. die entsprechenden Themenblöcke inhaltlich vertieft. Eine qualitative Analyse der Gesprächsprotokolle ließ eine Einteilung von Handlungstypen zu, die das Ergebnis der Beratung näher beschreiben. Die Typologie findet sich in Tabelle 10 wieder.

Tabelle 10: Barrieren im Beratungsgespräch

Barriere (n=63)	Identifikation
Koloskopie-bezogene Barriere (n= 29; 46,0%)	Abführmaßnahmen (n=16) Angst vor Komplikationen (n=4) Angst vor Schmerzen (n=3) Ablauf der Koloskopie (n=3) Schamgefühl (n=2) Angst vor der Sedierung (n=1)
Organisatorische Barriere (n=20; 31,7%)	Organisation eines Koloskopietermins (n=9) Kostenübernahme (n=5) Zeit (n=6)
Aufklärungsbarriere (n=21; 33,3%)	geringe Kenntnis zu Vorsorgemöglichkeiten/ Sinn der Vorsorge (n=21)
Arztbezogene Barriere (n=9; 14,3%)	Arzt hat Vorsorgekoloskopie bisher nicht empfohlen (n=4) Arzt hat mir davon abgeraten (n=3) mangelndes Vertrauen zu den Ärzten (n=2)
Risiko-bezogene Barriere (n=8; 12,7%)	fehlende Symptome (n=5) geringe Kenntnis zu familiärem Risiko (n=3)
Emotionale Barriere (n=3; 4,7%)	Angst vor der Diagnose (n=3)

7.3.3 Effektivität und Kosteneffektivität der Beratung

Für die Ermittlung der Kosteneffektivität der durchgeführten Beratung bei erstgradig Verwandten von Darmkrebspatienten erscheint es sinnvoll, zunächst allgemein auf die Frage der Kosteneffektivität der Darmkrebsfrüherkennung einzugehen.

Um die Kosteneffektivität der Darmkrebsfrüherkennung zu beurteilen, wird das sog. Cost-effectiveness-ratio gebildet (CER), das die Kosten pro gewonnenem Lebensjahr beschreibt. Hinsichtlich der Kosten werden Ausgaben, die sich durch das Früherkennungsprogramm ergeben (z.B. Kosten des Screening-Tests, Kosten der Koloskopie) und die langfristigen Einsparungen (Darmkrebstherapiekosten) gegeneinander aufgerechnet. In den vergangenen Jahren wurden für unterschiedliche Länder und basierend auf unterschiedlichen Methoden zahlreiche Modellrechnungen zur Abschätzung des CER der Darmkrebsfrüherkennung durchgeführt. Diese Studien kamen übereinstimmend zu dem Schluss, dass die Darmkrebsfrüherkennung bei älteren Personen (≥ 50 Jahre) eine kosteneffektive Maßnahme darstellt. Neuere Analysen, die die steigenden Darmkrebstherapiekosten berücksichtigten, zeigten zudem ein kostensparendes Potenzial auf, d.h. die geschätzten Einsparungen waren größer als die Ausgaben (Lansdorp-Vogelaar et al. 2011). Dies trifft insbesondere für Deutschland zu, wo die Kosten der Koloskopie und damit die Ausgaben deutlich niedriger sind als in anderen Ländern, während die Darmkrebstherapiekosten (d.h. die Einsparungen) gleich oder höher sind (Haug et al. 2014). Dementsprechend ergab sich aus Modellrechnungen zur Kosteneffektivität der Darmkrebsfrüherkennung in Deutschland, dass die Früherkennungs-Koloskopie bei Personen mit durchschnittlichem Risiko eine kostensparende Maßnahme darstellt, selbst wenn die Ausgaben für das Screening noch höher wären (Ladabaum et al. 2014). Dies impliziert, dass sich das CER bei Personen mit erhöhtem Risiko noch günstiger darstellt, d.h. die Kosteneffektivität bzw. das kosteneinsparende Potenzial der Darmkrebsfrüherkennung bei Risikogruppen wie z.B. erstgradig Verwandte von Darmkrebspatienten, steht auch bei zusätzlichen Ausgaben außer Frage. Der zeitliche Aufwand, der sich durch die Beratungsintervention ergab, wurde im Rahmen von FAMKOL detailliert erhoben. Dabei wurden nicht nur die Beratungsgespräche mit den erstgradig Verwandten und den zugehörigen Indexpatienten berücksichtigt, sondern auch der zeitliche Aufwand, der mit der Koordination der Beratungsintervention und dem Follow-up einherging. Rechnet man diesen gesamten zeitlichen Aufwand in Personalkosten um, so ergeben sich

in Abhängigkeit von der Qualifikation bzw. Eingruppierung des Beratungspersonals die in Tabelle X dargestellten Kosten pro Beratung eines erstgradig Verwandten. Die Schätzungen beruhen auf Bruttoarbeitsgeberkosten, d.h. sie berücksichtigen Jahressonderzahlungen, Sozialleistungen, Urlaubstage etc.

Tabelle 11: Kosten der Beratung nach Qualifikation des beratenden Personals

	TV-L 8, Stufe 3	TV-L 8, Stufe 4	TV-L 9, Stufe 3	TV-L 9, Stufe 4
Kosten pro Verwandten-Beratung, €	26,39	27,45	28,35	32,03

In Relation zu den Kosten der Koloskopie (ca. €200 ohne Polypektomie bzw. €245 mit Polypektomie) sind diese zusätzlichen Kosten als gering einzustufen. Die Maßnahme führt dazu, dass es zu einer Anreicherung von Risikopersonen im Kollektiv der Screening-Teilnehmer führt. Damit kann man davon ausgehen, dass die Maßnahme die Effektivität des Screenings tendenziell erhöht. In Verbindung mit den vorherigen Ausführungen zum kostensparenden Potenzial der Darmkrebsfrüherkennung in Deutschland selbst bei zusätzlichen Ausgaben ist zu folgern, dass die Beratung gesundheitsökonomisch vertretbar bzw. sinnvoll ist.

7.3.4 Zeitlicher Abstand zwischen Erstkontakt und Durchführung der Koloskopie

Im Durchschnitt betrug der zeitliche Abstand zwischen Studieneinschluss und Vorsorgekoloskopie 70,5 Tage (min. 0, max. 374 Tage). Im Mittel erfolgte die Koloskopie-Durchführung bei Teilnehmern der Interventionsgruppe 15,4 Tage früher (IG: 62,6d± 39,9d vs. KG: 78,1d±58,9d; 95% KI: -[29,40; -1,55]). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($t = -2,191$, $d.f. = 203$; $p = 0.03$). Die Einteilung des Wohnortes der Probanden in die Bereiche ländlich, teilweise städtisch und überwiegend städtisch erfolgte nach den Vorgaben des Bundesinstituts für Bau-, Stadt- und Raumforschung im Bundesamt für Bauwesen und Raumordnung. Mittels des Kruskal-Wallis-Tests wurde ein Zusammenhang zwischen dem Wohnort und der Inanspruchnahme der Koloskopie untersucht. Der Unterschied in den 3 Gruppen ist statistisch nicht signifikant (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 4,159$; $d.f. = 2$; $p = 0.125$). Aufgrund der ungleichmäßigen Verteilung der Geschlechter innerhalb der Gesamtstichprobe (62,3% Frauen, 37,7% Männer) wurde ein nicht parametrischer Test herangezogen, um den Signifikanztest hinsichtlich der Zeitdauer bis zur Koloskopie durchzuführen. Der Unterschied zwischen Frauen und Männern ist nicht statistisch signifikant (Mann-Whitney-U-Test; $p = 0.138$). Das Alter der 205 Probanden lag im Mittel bei 51,37 Jahren (min. 37, max. 75 Jahre, SD: 7,9). Ein Einfluss des Alters auf den Zeitabstand zwischen Erstkontakt und Durchführung der Koloskopie kann statistisch nicht gezeigt werden (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 33,864$; $d.f. = 33$; $p = 0.426$).

7.3.5 Komplikationsspektrum bis 30 Tage nach Eingriff

Von den 205 Probanden, die eine Koloskopie durchführen ließen, gaben 186 Auskünfte über aufgetretene Komplikationen während und nach der Untersuchung (inkl. Spätkomplikationen 30 Tage nach Eingriff). Die Komplikationsrate während der Untersuchung lag bei durchschnittlich 4,3%, betrachtet man beide Gruppen gemeinsam (vgl. Tabelle 12). Am häufigsten wurden Schmerzen während der Untersuchung angegeben. Nach der Untersuchung hatten insgesamt 10,3% der Probanden Komplikationen, Schmerzen und Blähungen waren hierbei die am häufigsten genannten Probleme.

Tabelle 12: Komplikationsspektrum und Spätkomplikationen nach Koloskopie

Komplikationen	Gesamt n=186		Interventionsgruppe n=92		Kontrollgruppe n=94		p ¹
	n	%	n	%	n	%	
Komplikationen während der Koloskopie	8	4,3	6	6,5	2	2,1	.140
Blutungen	-	-	-	-	-	-	-
Kreislaufprobleme	2	1,1	2	1,84	0	0	.346
Verletzung der Darmwand	1	0,5	1	0,92	0	0	.537
Schmerzen	4	2,1	2	1,84	2	1,88	.102
andere	1 ^a	0,5	1	0,92	0	0	.537
Spätkomplikationen nach der Koloskopie	19	10,3	11	12,1	8	8,5	.423
Blutungen	-	-	-	-	-	-	-
Kreislaufprobleme	3 ^b	1,6	2	1,82	1	0,94	.737
Verletzungen der Darmwand	-	-	-	-	-	-	-
Schmerzen	10 ^c	5,4	6	5,46	4	3,76	.845
Fieber	1 ^d	0,5	1	0,91	0	0	.381
Blähungen	11 ^e	5,9	7	6,37	4	3,76	.552

1: Pearson-Chi-Quadrat; a: erhöhter Sedierungsbedarf; b: 1 Tag nach der Untersuchung, fehlende Angaben bei n=2

c: 1 Tag danach (n=4), 2 Tage danach (n=1), 4 Tage danach (n=1), 14 Tage danach (n=1), fehlende Angaben bei n=3

d: 1 Tag lang; e: 1 Tag lang (n=8), 2 Tage lang (n=2), 3 Tage lang (n=1)

Spätkomplikationen, die bis zum Ende des Erfassungsintervalls 30 Tage nach dem Eingriff andauerten, lagen nicht vor. Generell traten keine Majorkomplikationen (Blutungen, Verletzungen der Darmwand) auf. Auch bestanden zwischen den Studiengruppen keine signifikanten Unterschiede.

7.3.6 Akzeptanz der Beratung durch nicht-ärztliches Personal

Die zum letzten Messzeitpunkt gestellten Fragen zur Zufriedenheit mit der Studie wurden unabhängig von der Gruppenzuordnung durchweg positiv bewertet. Der Mittelwertvergleich zeigt, dass Teilnehmer der Interventionsgruppe signifikant zufriedener mit der Beratung und mit der fachlichen Qualität der Informationen sind.

Tabelle 13: Ergebnisse T-Test zu Gruppenunterschieden Zufriedenheit

	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe		p-Wert
	n	MW (SD)	n	MW (SD)	
Zufriedenheit mit der Intervention* (1=sehr zufrieden, 6=sehr unzufrieden)	120	1.47 (0.916)	124	1.98 (0.811)	< .0001
fachliche Qualität (1=sehr gut, 6=ungenügend)	120	1.48 (0.767)	123	1.89 (0.812)	< .0001

* IG-Intervention: Beratung, KG-Intervention: Broschüre

Die Beratung durch die Studienschwester wird von insgesamt 69,2 Prozent der Interventionsgruppenteilnehmer mit „sehr zufrieden“ bewertet und die fachliche Qualität dieser von 62,5 Prozent als „sehr gut“ (vgl. Tabelle 12). Nur insgesamt 10 Prozent der Studienteilnehmer der Interventionsgruppe hat sich nach der Beratung durch die Studienschwester zusätzlich eine ärztliche Meinung eingeholt. Im Gegensatz hierzu suchte noch knapp ein Drittel (29,1%) der Kontrollgruppe den Arzt nach dem Studienkontakt auf. Dieser Unterschied wird auch signifikant (vgl. Tabelle 14).

Tabelle 14: Ergebnisse Chi-Quadrat-Test zu Gruppenunterschieden Zufriedenheit

	Interventionsgruppe N (%)		Kontrollgruppe N (%)		p-Wert
	ja	nein	ja	nein	
Einholen einer zusätzlichen Arztmeinung aus Unsicherheit	12 (10,0)	108 (90,0)	37 (29,1)	90 (70,9)	< .0001
Erhaltene Informationen Anlass zur Darmkrebsvorsorge	42 (36,2)	74 (36,2)	42 (33,9)	82 (66,1)	.787

Ob die Art der Information – in einem Beratungsgespräch bzw. das Erhalten einer Broschüre Anlass für die Studienteilnehmer dafür war, dass Sie zur Darmkrebsvorsorge gegangen sind, wird von 36,2 Prozent der Interventionsgruppe und von 33,9 Prozent der Kontrollgruppenteilnehmer bejaht. Ein Unterschied zwischen Teilnehmern mit einer zusätzlichen Beratung und Teilnehmern die nur die Informationsbroschüre erhielten ergab sich kein statistisch bedeutsamer Unterschied.

7.4 Explorative Zusatzfragen

Im Zuge der kostenneutralen Verlängerung der Projektlaufzeit wurden zusätzliche relevante explorative Fragestellungen formuliert. Nur rund 20% des Risikos für kolorektale Karzinome gehen auf ein familiäres Risiko zurück, während sporadische (unspezifische) Karzinome zu fast 70% zu beobachten sind (Winawer et al. 2003). Bislang existiert keine ausreichende Datenlage, die Wechselwirkungen allgemeiner und familiärer Risikofaktoren erfasst. Während des telefonischen Erstkontaktes durch die Study Nurse der Studienzentrale wurden ab November 2015 zu den bisherigen studienspezifischen Informationen zusätzliche Daten zu den evidenten Risikofaktoren Rauchen, Übergewicht, Diabetes, Bewegungsmangel und ballaststoffarmer Ernährung erhoben. Unabhängig, ob diese EGV letztendlich in die Studie eingeschlossen wurden, konnte mit der Einwilligung dieser, eine gesonderte Stichprobenanalyse hinsichtlich ihrer Risikofaktoren erfolgen. Die Charakterisierung der Substichprobe (n=83) und die Exposition mit den Risikofaktoren werden in den folgenden Unterkapiteln beschrieben.

7.4.1 Familiäre Krebsbelastung

In dieser Substichprobe wurden die Probanden gefragt, wie viele ihrer Verwandten in der Vergangenheit an Krebs erkrankt sind (vgl. Abbildung 9). Da es sich um erstgradig Verwandte der erkrankten Indexpatienten handelte, haben alle EGV mindestens eine Krebserkrankung in ihrer Verwandtschaft zu verzeichnen. Dabei war es unerheblich, ob es sich um Darmkrebs oder andere maligne Neubildungen handelte.

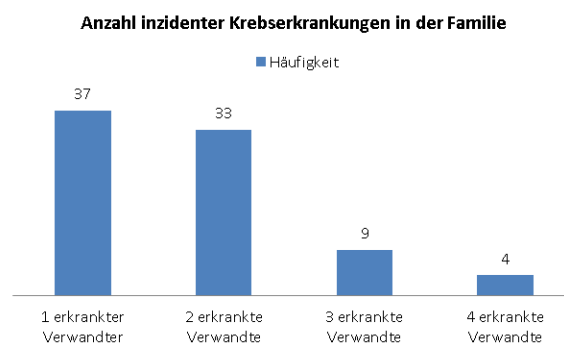


Abbildung 9: Anzahl der Verwandten mit Krebserkrankung

In Abbildung 10 ist die Verteilung auf die verschiedenen Verwandtschaftsverhältnisse ersichtlich. Ausgehend vom Durchschnittsalter der Befragten, erklärt sich der Hauptanteil bei den Eltern (47%).

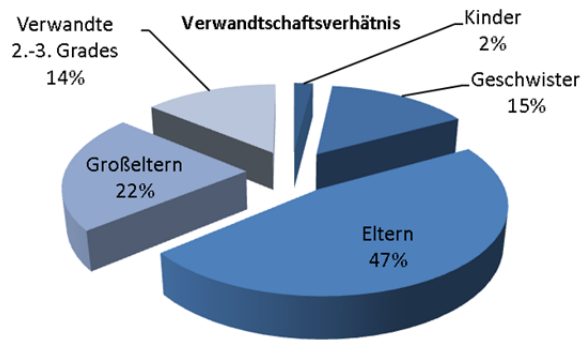


Abbildung 10: Verteilung von Krebserkrankungen

Wie der Abbildung 11 zu entnehmen ist, entfielen bei den Verwandten 91% der inzidenten Krebserkrankungen auf eine familiäre Belastung mit Darmkrebs. Deutlich seltener traten andere maligne Neubildungen in der Familie auf, z.B. Brustkrebs (11%) und Lungenkrebs (9%). Auch dieses Ergebnis unterstreicht die Notwendigkeit der Familienanamnese als Schlüssel zur risikoadaptierten Darmkrebsfrüherkennung.

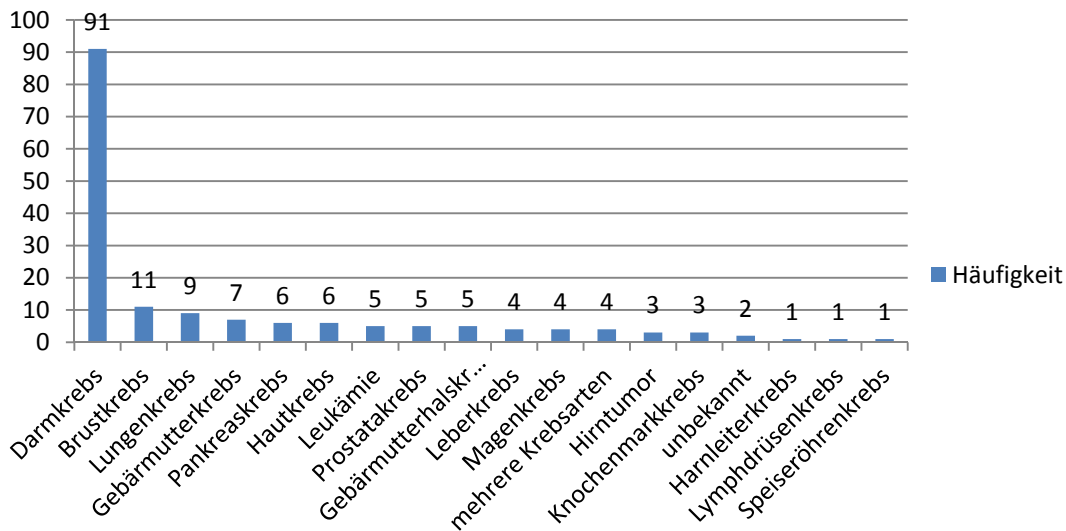


Abbildung 11: Charakteristik der Krebserkrankungen

7.4.2 Exposition mit allgemeinen Risikofaktoren für Darmkrebsentstehung

In der Befragung der EGV zu ihren persönlichen Risikofaktoren gaben nur 8 der 83 befragten Probanden keinen Risikofaktor an (vgl. Abbildung 13). Mehr als ein Drittel (34%) wies mindestens einen Risikofaktor auf, fast die Hälfte der Befragten gaben dabei jeweils sportliche Inaktivität (47%) und Übergewicht (46%) als externen Risikofaktor an. Fast ein Viertel (24%) der Befragten konsumiert regelmäßig Alkohol (vgl. Abbildung 12).

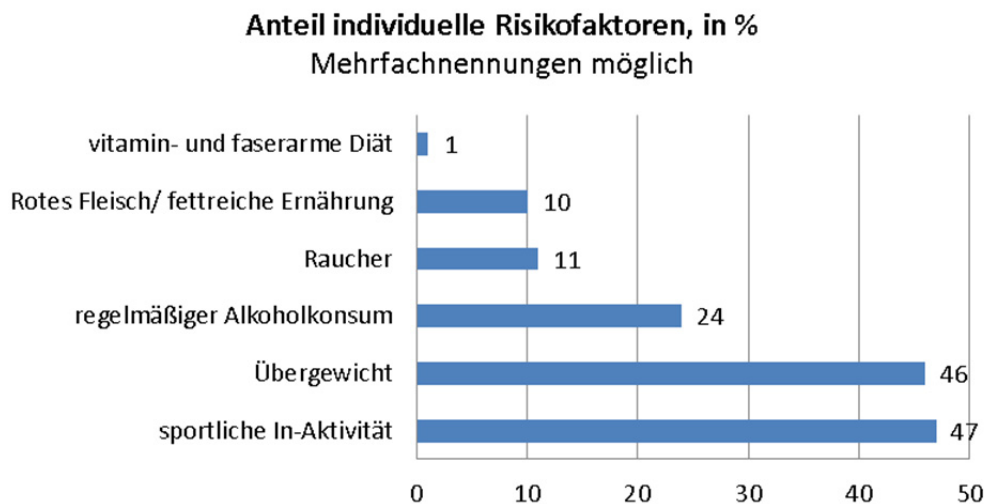


Abbildung 12: Charakteristik der Risikofaktoren

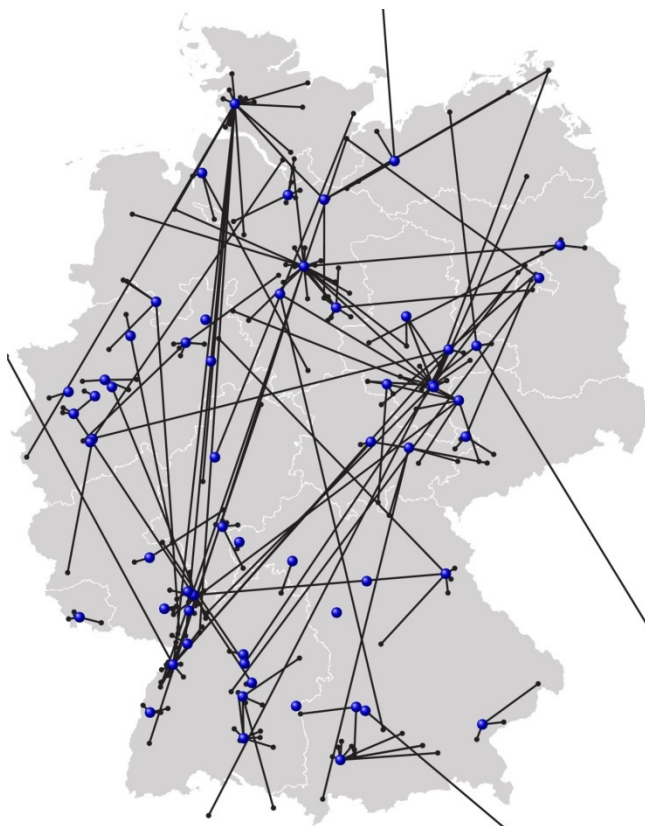


Abbildung 13: Raumverteilung der EGV

8.4.3 Geographische Verteilung der EGV

Zwischen dem Wohnort der erstgradig Verwandten (schwarze Punkte) und der Indexpatienten (blauer Punkt entspricht der rekrutierenden Klinik) liegen teilweise erhebliche Entfernungen. Nur etwa 70% der eingeschlossenen EGV wohnen in der Nähe ihrer erkrankten Verwandten (bis 50km) – davon 21,7% (n=68) in unmittelbarer Nähe zur Klinik und 36,4% im nahen Umkreis von bis zu 25km (n=114). Eine Implementierung des entwickelten Einladungsverfahrens ausschließlich über die lokalen Darmzentren stellt daher hohe logistische und kommunikationstechnische Anforderungen. Im Mittel wohnen EGV 76km (SD: 136,68), maximal 1086km entfernt.

8 Diskussion der Ergebnisse

Bisher gab es nur wenige Interventionsstudien, die auf eine Verbesserung des Inanspruchnahme-verhaltens bezüglich der Vorsorgekoloskopie in der Risikogruppe mit familiärer Vorbelastung abzielten. Die Früherkennung kolorektaler Karzinome bei Risikopatienten ist entsprechend defizitär und evidenzbasierte Maßnahmen zur Verbesserung der Screening-Teilnahme waren nicht verfügbar. Die Ergebnisse der FAMKOL-Studie liefern jetzt einen geprüften Ansatz zur sektor-übergreifenden und interdisziplinären Optimierung der Risiko-adaptierten Darmkrebsfrüherkennung, der die im Antrag benannten Studienziele erfolgreich realisiert hat:

Verdopplung der Koloskopie-Teilnahmeraten auf 50%

Das primäre Ziel der FAMKOL-Studie war es, die Teilnahmerate an der Vorsorgekoloskopie bei Personen mit familiär erhöhtem Risiko für kolorektale Karzinome auf 50% zu verdoppeln. Mit einer Teilnahmerate von 80% in der Gruppe der zusätzlich pflegerische beratenen Probanden und 74% in der Kontrollgruppe wurde dieses Ziel erreicht und weit übertroffen. Die in FAMKOL erreichten Teilnahmeraten liegen zudem deutlich über denen vergleichbarer Referenzstudien. So berichteten bspw. Manne et al. (2005) Teilnahmeraten von 25,9% bei pflegerischer barrieren-bezogener Beratung. Auch im internationalen Vergleich ist kein effektiveres Einladungsverfahren als FAMKOL dokumentiert. Die vergleichbar hohe Teilnahmerate bei Probanden der Kontrollgruppe ist der Auflage der Ethikkommissionen anzulasten, Probanden beider Studienarme identisch über die Studieninhalte und Ziele aufzuklären und zu beraten. Hierdurch entstand eine Verzerrung in der Kontrollgruppe, die ebenfalls einen wichtigen Teil der Intervention erhielt. Insofern ist der geringe Abstand zwischen den Teilnahmeraten beider Studienarme an der Vorsorgekoloskopie kein Hinweis auf eine etwaige geringe Wirksamkeit der implementierten Intervention. Verglichen mit den Teilnahmeraten in der Allgemeinbevölkerung von lediglich 2,13 bis 2,38% pro Jahr (Brenner et al., 2015) zeigt FAMKOL vielmehr, dass auch in der Kontrollgruppe eine signifikante Steigerung der Koloskopieraten erreicht werden konnte. Allerdings entspricht die Kontrollgruppe nicht der beim Studiendesign zugrunde gelegten „klinik-üblichen Versorgung“, sondern eher einem zweiten Interventionsarm.

Adenom-Karzinom-Detektionsrate >8%

Das im Antrag benannte Nebenziel der Detektion von >8% Adenomen und Karzinomen wurde erreicht. Die hohe Rate an signifikanten Befunden zeigt darüber hinaus die besondere Relevanz des Screenings im untersuchten Patientenkollektiv. Die mehr als 2-fach erhöhte Rate an fortgeschrittenen Adenomen von bis zu 24,8% (Normalbevölkerung: 10-12%, Brenner et al., 2011) und die Detektion von zwei kolorektalen Karzinomen bei 205 histologisch befundeten Präparaten (Normalbevölkerung: 2 bei 1.268; RKI, 2010) belegen zudem das hohe Potential des Risiko-adaptierten Darmkrebs-Screenings für die Senkung der Mortalität (Brenner et al., 2015). Bezüglich der Lokalisation der signifikanten Befunde bestätigt FAMKOL die Koloskopie als Screeningmethode der Wahl in dem untersuchten Risikokollektiv.

Die Daten weisen weiterhin eindringlich auf die Notwendigkeit der Flexibilisierung der Altersgrenzen beim Darmkrebscreening hin. FAMKOL ist die erste Studie europaweit, die eine größere Zahl von Probanden eingeschlossen hat, die bislang aufgrund ihres Alters nicht an der gesetzlich vorgesehenen Vorsorgekoloskopie ab dem 55. Lebensjahr teilnehmen konnten. Für die Altersgruppe der unter-55-Jährigen zeigt FAMKOL jedoch ebenso ein stark erhöhtes Risiko. Dieser Befund stützt

die Forderung nach einer Flexibilisierung der unteren Altersgrenzen beim Screening, die in der aktualisierten Fassung der S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom bereits berücksichtigt ist.

Identifikation von Barrieren für die Inanspruchnahme der Vorsorgekoloskopie

In fast der Hälfte der durchgeführten Beratungen (42%) äußerten Studienteilnehmer eine oder mehrere Barrieren gegen die Inanspruchnahme der Vorsorgekoloskopie. Ein Nebenziel von FAMKOL war die Dokumentation und Klassifikation häufiger Barrieren. Auch dieses Nebenziel wurde wie geplant erreicht. Die Beratung wurde individuell auf die Barrieren und Bedürfnisse der Teilnehmer ausgerichtet. Die in Kap. 8.3.2 ausgeführten Barrieren machen deutlich, dass hierbei ein breites Themenspektrum zu adressieren ist, das personell und zeitlich nur schwer von bestehenden Strukturen in den nationalen Darmzentren abgedeckt werden kann. Vor allem sozialrechtliche und psychosoziale Aspekte, die einen Schwerpunkt der Beratungstätigkeit durch die Studienzentrale ausmachen, erfordern ein hohes Maß an Gesprächsführungskompetenz sowie Neutralität der Beratenden. Deutlich wird mit Blick auf die von Probanden geäußerten organisatorischen und emotionalen Barrieren ebenfalls, dass das umgesetzte Beratungskonzept einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung sektor-übergreifender Zusammenarbeit von Darmzentren, niedergelassenen Gastroenterologen und Allgemeinmedizinerinnen leisten kann.

Beurteilung der Effektivität und Kosteneffektivität der Beratung

Neben den beobachteten hohen Teilnahmeraten an der Vorsorgekoloskopie ergaben Modellberechnungen unter Einbezug aller Aufwendungen (Bruttopersonalkosten, Logistikkosten, Materialkosten etc.) eine günstige Cost-Effectiveness-Ratio für das in FAMKOL geprüfte Einladungsverfahren zur Vorsorgekoloskopie. Diese Befunde decken sich mit Referenzstudien zur Kosteneffektivität der Koloskopie aus dem europäischen Umfeld (Lansdorp-Vogelaar, 2011). Die Gründe liegen zum einen in der hohen Erfolgsrate des FAMKOL-Konzeptes begründet. Zum anderen ist der personelle Aufwand für die Beratung von durchschnittlich 25,58 min. sehr moderat.

Kosten der Beratung von 26,39€ pro erfolgreich initiierte Koloskopie stehen potentielle Behandlungskosten eines ohne Screening in der Regel erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostizierten kolorektalen Karzinoms von durchschnittlich ca. 55.000 US-\$ gegenüber. Mit Ausweitung neuerer Biologicals in der Behandlung kolorektaler Karzinome ist mit einer erheblichen Kostensteigerung der Tumorthherapie zu rechnen. Entsprechend ist zu erwarten, dass die Kosteneffektivität unabhängig von den Durchführungskosten einer Koloskopie weiter steigt.

In Anbetracht der Ergebnisse der FAMKOL-Studie, wonach die persönliche Beratung und die Beratung per Flyer zu vergleichbaren Teilnahmeraten führten, könnte man die Notwendigkeit der persönlichen Beratung und die damit einhergehenden Kosten dennoch in Frage stellen. Bei einer entsprechenden Beurteilung sollten jedoch weitere Ergebnisse der FAMKOL-Studie berücksichtigt werden. Beispielsweise zeigten sich, dass die Gruppe der Personen mit persönlicher Beratung seltener eine zusätzliche Arztmeinung einholte als Personen, die nur einen Flyer ausgehändigt bekamen (19%). Ebenso gilt es, die möglichen gesundheitsökonomischen Konsequenzen der Gruppenunterschiede bzgl. Zufriedenheit und Beratungsqualität auf längere Sicht hin im Auge zu behalten. Insofern scheint es, dass es aus gesundheitsökonomischer Sicht zu kurz greift, wenn die persönliche Beratung und das Aushändigen eines Flyers nur auf der Basis von Teilnahmeraten gegeneinander abgewogen werden.

Dokumentation des Komplikationsspektrums 30 Tage nach Eingriff

Die Dokumentation der Koloskopie-bedingten Komplikationen erfolgte in der Vergangenheit nur unzureichend und unsystematisch. Diesem Umstand trug FAMKOL dadurch Rechnung, dass sowohl

Komplikationen unmittelbar bei bzw. nach Durchführung des Eingriffes als auch Langzeitkomplikationen bis 30 Tage nach Eingriff systematisch erhoben und dokumentiert wurden. In 19 von 205 Fällen (9,3%) traten Minorkomplikationen, wie erhöhter Sedierungsbedarf, Schmerzen bis 4 Tage nach Eingriff, Blähungen bis 3 Tage nach Eingriff sowie Fieber und Kreislaufprobleme bis zum Tag nach dem Eingriff, auf. Majorkomplikationen, wie Blutungen oder Verletzungen der Darmwand, die nicht unmittelbar mit der Abtragung suspekten Gewebes zusammenhängen, traten auch bis zur Follow-up-Messung 6 Monate nach Studieneinschluss nicht auf. Damit bestätigt FAMKOL die Sicherheit des Verfahrens.

9 Gender Mainstreaming Aspekte

Bei der Formulierung der Forschungsziele wie auch bei der Erstellung der Studienmaterialien und der Durchführung der Intervention wurden insbesondere folgende Punkte beachtet:

- das (Rollen)Bild von Frauen und Männern in der Prävention
- die gesellschaftliche Wertschätzung von Männern und Frauen
- die freie Entscheidung von Frauen oder Männern über Lebensformen
- den unterschiedlichen Alltag von Männern und Frauen
- die sozialen Unterschiede zwischen den Geschlechtern
- den Zugang zu Informationen und Bildung von Frauen und Männern
- die Mobilität von Frauen und Männern
- die Verfügung über Zeit von Frauen und Männern
- den Zugang zu Entscheidungsprozessen
- den Zugang zu Kommunikation

Potentielle geschlechterbezogene Verzerrungseffekte wurden systematisch bei der Konzipierung und Durchführung sowie der Überprüfung der Forschungsergebnisse analysiert und vermieden. Von besonderer Relevanz für geschlechtsspezifische Verzerrungsquellen war in FAMKOL die unterschiedliche Affinität von Frauen und Männern zu Vorsorgeuntersuchungen.

Frauen haben ein besseres Anspruchverhalten auf Einladungen zur KRK-Screening. Unter anderem wurde in qualitativen Interviews nachgewiesen, dass es schwierig ist, vor allem Männer zu bestärken, an Präventionsmaßnahmen teilzunehmen (Thompson et al., 2011). Speziell für Deutschland hat sich auch gezeigt, dass die Teilnahmerate an stuhlbasierenden Verfahren zur Darmkrebsfrüherkennung bei Männern sehr viel niedriger ist als bei Frauen (Sieverding et al., 2008) und ähnliches wurde für die Vorsorgekoloskopie gezeigt. Daher wurde für das vorliegende Vorhaben die Beratungsintervention geschlechtsspezifisch konzipiert und umgesetzt sowie Genderaspekte explizit im Analysedesign berücksichtigt.

Gender-Mainstreaming-Aspekte wurden zudem bei der Projektdurchführung am Institut für Gesundheits- und Pflegewissenschaft an der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg berücksichtigt. Die Stellenbesetzung beim Zuwendungsempfänger erfolgte mit drei weiblichen Mitarbeiterinnen und einem männlichen Mitarbeiter. Darüber hinaus wurde die Studienintervention an den geschlechtsspezifischen Gesprächs- und Beratungsinhalten ausgerichtet. Bezüglich der im genehmigten Antrag ausgeführten Aspekte zum Gender-Mainstreaming ergeben sich keine Änderungen.

9.1 Gesamtbeurteilung

Die Projektziele wurden erreicht. Die Kostenkalkulation konnte im Rahmen der Projektbearbeitung gehalten werden, eine Nachforderung außerhalb des Projektbudgetrahmens war nicht erforderlich. Über das ursprüngliche Projektziel der Wirksamkeits- und Kosteneffektivitätsbewertung des pflegerischen Einladungsverfahrens zur Vorsorgekoloskopie hinaus wurde bereits ein Best-Practice-Modell entwickelt und mit allen Umsetzungspartnern abgestimmt, welches bei 14. Deutschen Kongress für Versorgungsforschung fachöffentlich diskutiert wurde. Erste Ideen für die strukturellen Voraussetzungen konnten durch fünf Experteninterviews gesammelt werden. Hierzu wurden mit Study Nurses von High-Recruiter-Centern telefonische leitfadengestützte Interviews mit einer durchschnittlichen Dauer von 20min geführt. Die Gespräche thematisierten folgende Inhalte:

- Umsetzung der FAMKOL-Studie in der Klinik (Zeitpunkt der Ansprache des Patienten, Beteiligung der Berufsgruppen, Anzahl der Patientenkontakte, Beratungssituationen mit den EGV),
- Hinderliche und förderliche Faktoren im Klinikalltag für die Umsetzung der Studie und
- Möglichkeiten und Voraussetzungen für die zukünftige Umsetzung des FAMKOL-Konzeptes (Erreichbarkeit der EGV, Finanzierung, Personal und dessen Qualifikation, Rahmenbedingungen).

Daran anknüpfend wurde ein erster Konzeptentwurf erstellt und als PDF per Delphi-Verfahren an 60 beteiligte Studienzentren mit der Bitte um inhaltliche Rückmeldung bis zu einem festgelegten Datum versendet. Insgesamt gingen 12 positive Rückmeldungen unter anderem mit zusätzlichen Vorschlägen und Anmerkungen ein. 48 Zentren stimmten dem vorgeschlagenen Konzept zu. Die eingegangenen Rückmeldungen bezogen sich auf das Konzept allgemein, die Rahmenbedingungen, den Behandlungspfad, die Zugangsvoraussetzungen und Schulungsinhalte sowie auf die Qualifikation der Beraterin. Bedenken hinsichtlich der Finanzierung und zeitlichen Kapazitäten des bestehenden Personals wurden von 4 Kliniken explizit geäußert – eine gesonderte Stelle wäre zur Umsetzung nötig, so die Schlussfolgerung. Drei Kliniken stimmten dem Konzept zwar hinsichtlich der Durchführbarkeit zu, schlossen aber eine konkrete Umsetzung in ihrer Einrichtung aus. Zwei Kliniken merkten an, dass die Einbindung der niedergelassenen Fachärzte verstärkt werden müsse. Den Anmerkungen wurde durch die finale Überarbeitung des Best-Practice Konzeptes Rechnung getragen. Für die nahtlose Fortsetzung des FAMKOL-Konzeptes in zertifizierten Darmzentren wurde final der nachfolgende Behandlungspfad konsentiert:

Behandlungspfad und beteiligte Strukturen

Voraussetzung:

Patient mit Erstbefund und Überweisung des niedergelassenen Facharztes zur operativen Behandlung in eine teilnehmende Klinik



Behandlungspfad	Zeitpunkt
Familienanamnese	
Erhebung onkologischer Erkrankungen in der Familie	stationäre Aufnahme oder vorstationäre Darmzentrum-Sprechstunde
Familienanamnese durch FAMKOL-Berater/in	
Operation, Absicherung histologischer Befund und Tumorkonferenz	
Sensibilisierung für die Thematik, Beratung Klärung Ansprache EGV	3 bis 5 Tage postoperativ
EGV vor Ort	EGV nicht vor Ort
Einladung zur FAMKOL-Beratung	
in der Klinik über den Indexpatienten oder persönlich	postalisch über den Indexpatienten
Barrieren-bezogene FAMKOL-Beratung	
persönlich	telefonisch
Koordinierung/Initialisierung der Vorsorge	
Koordination Termin in der Endoskopie-Abteilung in der Klinik oder in Wohnortnähe bei niedergelassenen Praxis	Unterstützung bei der Vereinbarung Termin Koloskopie in Wohnortnähe Call-In-Möglichkeit
Call-In-Möglichkeit	
Follow-up	
Erinnerung, ggf. erneute Beratung	im Rahmen des 30-Tage Follow-up



Der Patient kommt mit Erstbefund und Indikation zur operativen Behandlung.

Zum Zeitpunkt der **stationären Aufnahme oder im Rahmen der vorstationären Darmzentrum-Sprechstunde** werden onkologische Erkrankungen in der Familie und mögliche EGV erhoben.

Nach erfolgter Operation und Absicherung des histologischen Befunds im Rahmen einer Tumorkonferenz werden die Patienten abhängig von ihrem psychischen Zustand ca. **3 bis 5 Tage postoperativ** angesprochen. In diesem Gespräch wird der Patient für die Thematik sensibilisiert und hinsichtlich möglicher Bedenken und Unsicherheiten beraten (familiäres Risiko, Motivation der EGV). Des Weiteren wird geklärt, auf welche Weise die EGV angesprochen werden können.

Abhängig davon, ob die EGV direkt vor Ort sind oder weiter weg leben, wird entweder **persönlich vor Ort** oder **postalisch** über den Indexpatienten eine Einladung zur FAMKOL-Beratung ausgesprochen. Je nachdem erfolgt dann zeitnah eine **barrieren-bezogene FAMKOL-Beratung in der Klinik oder am Telefon**. Hierzu ist die Zusammenarbeit mit anderen FAMKOL-Beratern/innen in Wohnortnähe des EGV denkbar.

Daran anschließend wird ein **Termin zur Vorsorgekoloskopie** bei einer/m niedergelassenen Gastroenterologin/ Gastroenterologen oder in der Endoskopieabteilung einer Klinik (bspw. kooperierende FAMKOL-Klinik) koordiniert und der EGV dabei unterstützt. Bei Rückfragen ist die **Call-In-Möglichkeit** in der Klinik hilfreich.

Im Rahmen des **30-Tage Follow-ups** in der Klinik wird nochmal an die Weitergabe von Unterlagen erinnert bzw. eine erneute Beratung angeboten.

Schlüsselqualifikationen:

- ✓ Abschluss in einem anerkannten Gesundheitsberuf mit direktem Patienten-/PatientInnenkontakt und mindestens dreijähriger Ausbildungsdauer
- ✓ mind. 6 Monate Berufserfahrung im Umgang mit onkologischen Patienten

Im besten Fall verfügt eine Klinik zur Umsetzung des FAMKOL-Konzeptes über eine/n FAMKOL-Berater/in, welche/r mindestens eine 50%-Stelle einnimmt. In einem eigenen Büro führt diese Person in ruhiger Atmosphäre sowohl persönliche, als auch telefonische barrieren-bezogene Beratungsgespräche mit den EGV durch. Denkbar sind hier feste Sprechzeiten, die auch nachmittags nach Vereinbarung stattfinden können. Es besteht eine Call-In-Option, welche außerhalb der Sprechzeiten durch einen Anrufbeantworter mit abgedeckt werden kann. Neben der barrieren-bezogenen und fachlichen Beratung werden die EGV außerdem in der Organisation zeitnaher Koloskopie-Termine unterstützt. Hierbei steht nicht nur ein Netz aus kooperierenden FAMKOL-Zentren (enge Zusammenarbeit mit dortigen FAMKOL-Berater/innen) zur Verfügung, sondern es

werden auch Kontaktdaten niedergelassener Fachärzte, je nach Wohnort des EGV, weitergegeben. Wenn die EGV nicht direkt erreicht werden können, werden die Indexpatienten gebeten, Informationsmaterial (angepasster Flyer Stiftung LebensBlicke zur Vorsorge-Koloskopie, Visitenkarte des FAMKOL-Zentrums und Einladung zum Beratungsgespräch) an ihre Verwandten auszuhändigen. Außerdem befindet sich in diesen Unterlagen ein persönliches Anschreiben für den behandelnden Haus- oder Facharzt des EGV, in welchem zu einer Vorsorgekoloskopie aufgrund des bestehenden familiären Risikos geraten wird.

10 Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit der Projektergebnisse

Kongresse und Symposien

Bauer, A., Boese, S. & Landenberger, M.: Transdisziplinäre Förderung der Screening-Teilnahme bei Personen mit familiär erhöhtem Risiko für kolorektale Karzinome (FAMKOL) - Eine Studie zur Forschung im Nationalen Krebsplan. 5. Sachsen-Anhaltischer Krebskongress. Onkologie in Sachsen-Anhalt. Herausforderungen für die Zukunft, 15.3.-16.03.2013 in Halle

G-BA Workshop, 12.06.2015, Berlin: Vortrag und Präsentation erster Ergebnisse

70. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten mit Sektion Endoskopie, 16.-19.09.2015, Leipzig: Vortrag und Präsentation erster Ergebnisse auf dem Jahrestreffen der Regionalbeauftragten und Fortbildungskoordinatoren der Stiftung LebensBlicke

14. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung, 07.-09.10.2015, Berlin: Postervorstellung „Best Practice für die Risiko-adaptierte Darmkrebs-Früherkennung: Praxisimplementierung der prospektiven cluster-randomisierten kontrollierten Multi-Center Studie: „Transdisziplinären Förderung der Screening-Teilnahme bei Personen mit familiär erhöhtem Risiko für kolorektale Karzinome“

Colon Consensus IV multidisziplinäres Symposium zum colorectalen Carcinom (Sachsen-Anhaltische Krebsgesellschaft e.V.), 07.10.2015, Halle: Forschungsprojekte der Pflegewissenschaft, Vortrag und Präsentation erster Ergebnisse

Abschlussveranstaltung „FAMKOL Summit 2015“ in der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina vom 04.-05. Dezember 2015

Pressemitteilung: <http://www.lebensblicke.de/abschluss-der-deutschlandweiten-famkol-studie/>

Bauer, A., Seufferlein, T., Reinshagen, M., Hollerbach, S., Ritter-Herschbach, M., Boese, S. & Riemann, J. F.: The FAMKOL trial: Trans-sectoral screening in high-risk populations, comparing nurse-led counselling versus written information materials in first-degree relatives of patients with colorectal cancer. Postervorstellung auf dem Gastrointestinal Cancers Symposium in San Francisco (ASCO GI 2016), 23.01.2016

Bauer, A (2016): Nationaler Krebsplan – Pflegeaspekte. Ergebnisse der FAMKOL-Studie Eingeladener Vortrag beim 32. Deutschen Krebskongress am 24.02.2016 in Berlin.

Publikationen und Mitteilungen

Universitätsklinikum Halle, Pressemitteilung vom 01.11.2012: „Gefährdete Personen sollen an der Vorsorge-Koloskopie gegen Darmkrebs teilnehmen – Bundesgesundheitsministerium (BMG) fördert Studie“

[http://www.medicin.uni-halle.de/index.php?id=2882&tx_ttnews\[tt_news\]=193&cHash=70bdcdbc302de786d1623742cbc3bbce](http://www.medicin.uni-halle.de/index.php?id=2882&tx_ttnews[tt_news]=193&cHash=70bdcdbc302de786d1623742cbc3bbce)

Ärztezeitung, Pressemitteilung vom 06.11.2012: „Neue Studie lädt Verwandte ein“

<http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/krebs/kolorektales->

[karzinom/article/825979/koloskopie-neue-studie-laedt-verwandte.html](http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/krebs/kolorektales-karzinom/article/825979/koloskopie-neue-studie-laedt-verwandte.html)

Mitteilung der Stiftung LebensBlicke: Studien unter Mitwirkung der Stiftung LebensBlicke, Gastroenterologie 2013, 7:363–364.

11 Verwertung der Projektergebnisse (Nachhaltigkeit / Transferpotential)

Mit der der FAMKOL-Studie liegt jetzt ein validiertes Konzept zur risiko-adaptierten Darmkrebsfrüherkennung vor, das zahlreiche versorgungspraktische und wissenschaftliche Anschlussperspektiven bietet. Durch die beantragte öffentliche Förderung des Transfers in die Praxis sind damit die Voraussetzungen geschaffen, ein effektives Einladungsverfahren in der Hochrisiko-Gruppe der durch Darmkrebs familiär belasteten Personen bundesweit kosteneffizient auszurollen und somit die Forschungsergebnisse nachhaltig umzusetzen. Dies betrifft insbesondere die nachfolgend dargestellten Elemente.

11.1 Qualitätsgesicherte Schulung von nicht-ärztlichem Personal

Damit ist eine wesentliche Voraussetzung geschaffen, um eine breite Translation von der Studie in die Regelversorgung im Sinne des *Ziels 4 des Nationalen Krebsplans (NKP)* gewährleisten zu können. Die Qualifizierung von Pflegenden und Medizinischen Fachangestellten ermöglicht es in weit höherem Umfang, bislang ärztliche Beratungsleistungen bei mindestens gleicher Qualität auf nicht-ärztliches Personal zu delegieren und dadurch eine hohe Flächen-Abdeckung zu erreichen. Neben der Optimierung der berufsgruppen-übergreifenden Zusammenarbeit gemäß *Ziel 7 NKP* ist zusätzlich eine Aufwertung des Berufsbildes nicht-ärztlicher Gesundheitsfachberufe als Benefit zu erwarten. Die in *Ziel 12a NKP* geforderte Vermittlung **adäquater Kommunikationskompetenzen** der Gesundheitsberufe war ein wesentlicher Baustein der studienbezogenen Schulung, der problemlos auf weite Aufgabenfelder in der Versorgung von Krebspatient(inn)en übertragbar ist.

11.2 Evidenzbasierte Beratungsinhalte mit empirisch nachgewiesener Wirksamkeit

FAMKOL liefert erstmalig im deutschen Sprachraum eine individualisierte Beratung, die auf einer **systematischen Evidenzbasierung** der Inhalte beruht. Mit den während der Studienlaufzeit durchgeführten Beratungsgesprächen und der Dokumentation der Beratungsinhalte können damit zielgruppenspezifische Einladungen zur Darmkrebsvorsorge implementiert werden, die zu mehr als einer Verdopplung der bislang insuffizienten Teilnahmeraten am Screening führten. Zudem verbessert die evidenzbasierte und individuelle Beratung nicht nur das Informationsangebot über Nutzen und Risiken der Krebsfrüherkennung, sondern fördert auch maßgeblich die informierte Entscheidung (*Ziel 1 & 11a NKP*). Mit einem durchschnittlichen Beratungsaufwand von weniger als einer halben Stunde pro initiierte Koloskopie kann der Beratung ebenso ein gesundheitsökonomisch positives Kosten-Nutzen-Verhältnis bescheinigt werden.

11.3 Sektoren-übergreifende Kooperation aller in der Darmkrebsvorsorge engagierten Partner

Durch die Einbindung einer großen Anzahl von stationären Umsetzungspartnern bereits während des Förderzeitraums konnte die FAMKOL-Studie auch eine hohe Reichweite unter den ambulant tätigen Kooperationspartnern erreichen. Mit der zum Studienabschluss am 04.-05. Dezember 2015 durchgeführten FAMKOL-Abschlusskonferenz wurde eine intensive Diskussion über Möglichkeiten der Weiterführung der Studie in der Regelversorgung angestoßen. Partner unterschiedlicher Berufsgruppen (Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen bng, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, Klinische Krebsregister) und Forschungspartner haben sich eindeutig für die Überführung der Studie in die Regelversorgung ausgesprochen und ihre Kooperationsbereitschaft erklärt.

11.4 Vorgeschlagene Roadmap für die Translation in die Regelversorgung

Im Ergebnis des FAMKOL-Projektes schlagen wir folgende konsekutive Schritte bei der Translation der Studie in die Regelversorgung vor (der benötigte geförderte Zeitraum: 36 Monate):

Schritte bei der Translation der Studie in die Regelversorgung

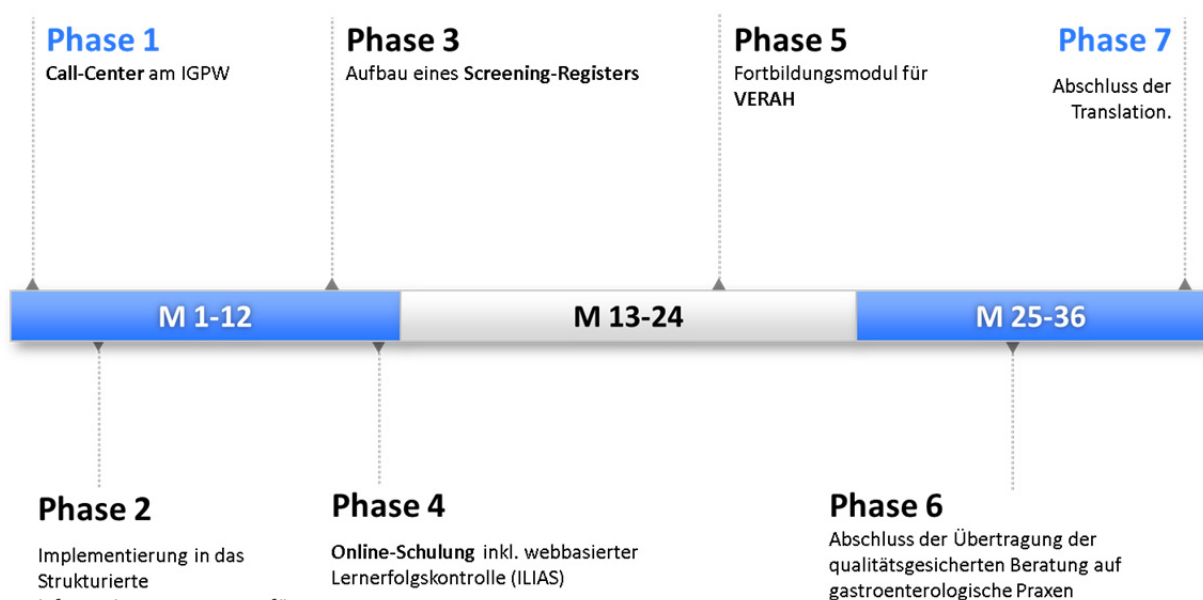


Abbildung 14: Translationskonzept für die Regelversorgung

- a) Um die unmittelbare Weiterführung der Beratung gewährleisten zu können, soll ein Call-Center an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg als Brückenlösung etabliert werden.

Dieses Call-Center kann durch die Besetzung mit onkologisch fachweitergebildeten und speziell geschuldeten Pflegekräften mit der vorhandenen Infrastruktur die Beratung erstgradig Verwandter von Patient(inn)en aller ca. 1.800 niedergelassener Gastroenterologischen Praxen und Darmzentren übernehmen und die fortlaufende Qualitätssicherung inkl. Recall-System gewährleisten. Da hierzu kein Personal zur Verfügung steht, das aus Eigenmitteln finanziert werden kann, sind zusätzliche Mittel von jährlich ca. 75.000€ nötig (entspricht 2*0,5vK TV-L E8).

b) Die unter a) skizzierte Brückenlösung soll sukzessive durch die qualitätsgesicherte Fort- und Weiterbildung Medizinischer Fachangestellter auf die niedergelassenen gastroenterologischen Praxen übertragen werden.

Sowohl die infrastrukturelle Ausstattung als auch die Expertise zur Umsetzung eines bundesweit angebotenen Weiterbildungsmoduls für Medizinische Fachangestellte und Pflegende ist am Standort Halle vorhanden. Geplant ist die Etablierung einer Online-Schulung inkl. webbasierter Lernerfolgskontrolle unter Verwendung der in der Hochschullehre verwendeten e-Learning Plattform (ILIAS), so dass ab Monat 13 in einem Zeitraum von 36 Monaten die Möglichkeit zur bundesweiten Ausrollung der Schulung abgesichert ist.

c) Eine bundesweite Einführung des Beratungsangebots zur Darmkrebsvorsorge sollte durch den Aufbau eines Screening-Registers nach norwegischem Vorbild flankiert werden.

Der Aufbau eines Screening-Registers auf Basis der flächendeckenden Umsetzung der FAMKOL-Intervention bietet ideale Chancen, mit der pseudonymisierten Dokumentation von Vorsorgemaßnahmen, Befunddokumentationen und der strukturellen Nachbeobachtung auffälliger Befunde einen wesentlichen Mangel der Krebsregistrierung in Deutschland abzuheben. Die unabhängige externe und fortlaufende gesundheitsökonomische Evaluierung und Qualitätssicherung der Darmkrebsvorsorge kann durch die kooperierenden klinischen Krebsregister Bremen und Halle bereits ab Monat 12 umgesetzt werden. Hierzu sind öffentliche Mittel i.H.v. ca. 120.000€ jährlich für 36 Monate nötig (entspricht 2* 0,5 vK TV-L E13).

d) Die weitere Verbesserung der Flächenabdeckung soll durch die Einbeziehung der niedergelassenen Allgemein- und Familienmedizin gestärkt werden.

Kurzfristig kann die FAMKOL-Beratung in das Strukturierte Informationsmanagement für ärztliche Qualitätszirkel (SIQ) implementiert werden. Durch die enge Verzahnung von Gesundheitsforschung und Allgemeinmedizin im Profizentrum Gesundheitswissenschaften Halle schlagen wir vor, im ersten Schritt ein Modellvorhaben für das Land Sachsen-Anhalt u etablieren. Perspektivisch streben wir die Integration der Beratung zum familiären Darmkrebsrisiko in den hausärztlichen Check-up 35 an. Bis Monat 24 soll hierzu ein neu entwickeltes Weiterbildungsmodul für Medizinische Fachangestellte mit Weiterbildung zur Versorgungsassistentin in der Hausarztpraxis (VERAH) zur Verfügung gestellt werden.

Die skizzierte Umsetzungsstrategie hat somit einen Gesamtkostenansatz von 585.000€. Wir gehen davon aus, dass die bundesweite Überführung der FAMKOL-Studie in die Regelversorgung nicht nur einen wissenschaftlichen und versorgungspraktischen Mehrwert bietet, sondern auch nur auf diesem Wege in einem überschaubaren Zeitraum von 36 Monaten Finanzierung gelingen kann.

12 Publikationsverzeichnis

Bauer, A., Hollerbach, S., Reinshagen, M., Seufferlein, T., Landenberger, M. & Riemann, J. F. (2014). Erstgradig Verwandte von Darmkrebs-Patienten: Wie viele können wir schützen?" *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 52(03): 263-263.

13 Literaturverzeichnis

- Berger, A.W., T.J. Ettrich & M.M. Dollinger: Colon Polypectomy - And Then?. *Zentralbl Chir*, 2015. 140(4): p. 426-34.
- Brenner H. et al., Expected long-term impact of the German screening colonoscopy programme on colorectal cancer prevention: Analyses based on 4,407,971 screening colonoscopies, *Eur J Cancer* (2015), dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.03.020
- Brenner, H., J. et al.: Protection from colorectal cancer after colonoscopy: a population-based, case-control study. *Ann Intern Med*, 2011. 154(1): p. 22-30
- Brenner, H. et al.: Expected reduction of colorectal cancer incidence within 8 years after introduction of the German screening colonoscopy programme: estimates based on 1,875,708 screening colonoscopies. *Eur J Cancer*, 2009. 45(11): p. 2027-33.
- Brenner, H. et al.: Long-lasting reduction of risk of colorectal cancer following screening endoscopy. *Br J Cancer*, 2001. 85(7): p. 972-6.
- Coupland, C. and C. DiGiuseppi: The design and use of cluster randomised controlled trials in evaluating injury prevention interventions: part 2. Design effect, sample size calculations and methods for analysis. *Inj Prev.*, 2010. Apr;16(2): p. 132-6.
- Edwards, B.K. et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer*, 2010. 116(3): p. 544-73.
- 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:e88407.
- Ladabaum U, Alvarez-Osorio L, Rösch T, Brueggenjuergen B. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening in Germany: current endoscopic and fecal testing strategies versus plasma methylated Septin 9 DNA. *Endosc Int Open* 2014; 2:E96-E104.
- Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Brenner H. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening. *Epidemiol Rev* 2011; 33:88-100.
- Lapointe, J. et al.: Influence of the family cluster effect on psychosocial variables in families undergoing BRCA1/2 genetic testing for cancer susceptibility. *Psychooncology*, 2011.
- Manne, S.L. et al.: A randomized trial of generic versus tailored interventions to increase colorectal cancer screening among intermediate risk siblings. *Ann Behav Med*, 2009. 37(2): p. 207-17
- Riemann, J.F.: Ökonomische Auswirkungen der molekularen Medizin. *Dtsch Med Wochenschr*, 2007. 132(34-35): p. 1740.
- Riemann JF, Maar C, Betzler M, Brenner H, Sauerbruch T: Darmkrebsfrüherkennung im Nationalen Krebsplan – Aktueller Stand und Empfehlungen für die Weiterentwicklung. *Z Gastroenterol* 2011; 49:1428-1431
- Robert-Koch-Institut, *Krebs in Deutschland 2009/2010. Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.* . 2013, Robert Koch-Institut: Berlin.
- Schmiegel, W. et al.: Update S3-guideline "colorectal cancer" 2008. *Z Gastroenterol*, 2008. 46(8): p. 799-840.
- Sieverding, M. et al.: Gender differences in FOBT use: evidence from a large German survey. *Z Gastroenterol*, 2008. 46 Suppl 1: p. S47-51.
- Thompson, L. et al.: 'I can't get my husband to go and have a colonoscopy': Gender and screening for colorectal cancer. *Health (London)*, 2011.
- Waldmann A, Raspe H, Katalinic A: Darmkrebsrisiko bei familiären und hereditären Risikopersonen unter 55 Jahren. *Z Gastroenterol* 2009, 47:1052-1058.
- WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series 894, Genf 2000
- Winawer, S., et al., Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology*, 2003. 124(2): p. 544-60.

14 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Meilensteinplanung und Arbeitspakete in der beantragten Fassung	12
Abbildung 2: Verlauf Einschluss Indexpatienten und EGV	14
Abbildung 3: Ablauf Rekrutierung von Indexpatienten	8
Abbildung 4: Ablauf Rekrutierung von erstgradig Verwandten	8
Abbildung 5: CONSORT-Diagramm Rekrutierungsverlauf Indexpatienten und EGV	15
Abbildung 6: Überblick Rücklauf Fragebögen	16
Abbildung 7: Histologiebefunde nach Altersgruppen	20
Abbildung 8: Lokalisation signifikanter Befunde	21
Abbildung 9: Anzahl der Verwandten mit Krebserkrankung.....	26
Abbildung 10: Verteilung von Krebserkrankungen	27
Abbildung 11: Charakteristik der Krebserkrankungen	27
Abbildung 12: Charakteristik der Risikofaktoren	28
Abbildung 13: Raumverteilung der EGV.....	28
Abbildung 14: Translationskonzept für die Regelversorgung	36

15 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zeitliche Verzögerungen im Studienablauf.....	14
Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien für Indexpatienten und EGV	9
Tabelle 3: Modularisierte Inhalte der FAMKOL-Schulung	10
Tabelle 4: Stichprobencharakteristik der Indexpatienten.....	17
Tabelle 5: Stichprobencharakteristik der EGV.....	18
Tabelle 6: Adjustierte Risikodifferenz zur Koloskopieteilnahme.....	19
Tabelle 7: Risikodifferenz mit Clustereffekt der Familiengröße (Modell 2)	19
Tabelle 8: Klassifizierung der Adenombefunde.....	20
Tabelle 9: Gründe für Nichtdurchführung der Vorsorgekoloskopie.....	21
Tabelle 10: Barrieren im Beratungsgespräch	23
Tabelle 11: Kosten der Beratung nach Qualifikation des beratenden Personals.....	24
Tabelle 12: Komplikationsspektrum und Spätkomplikationen nach Koloskopie	25
Tabelle 13: Ergebnisse T-Test zu Gruppenunterschieden Zufriedenheit	25
Tabelle 14: Ergebnisse Chi-Quadrat-Test zu Gruppenunterschieden Zufriedenheit	26