

Original-Titel

„Vorsorge bei familiärem Risiko für das kolorektale Karzinom: Evaluation des Programms FARKOR zur Sekundärprävention kolorektaler Karzinome bei 25- bis 50-Jährigen“

Autoren

Crispin A, Rehms R, Hoffmann S et al. (Dtsch Arztebl Int 2023; 120: 786–92.)

Kommentar

Prof. Dr. Ulrike Haug, Bremen, 14.02.2024

In dem Artikel von Crispin et al. geht es um die Evaluation des Modellprogramms FARKOR („Vorsorge bei familiärem Risiko für das kolorektale Karzinom (KRK)“), das durch den Innovationsfonds des gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) mit ca. elf Millionen Euro gefördert und von 2018 bis 2021 in Bayern durchgeführt wurde (1). Gemäß den Autoren/Autorinnen des Artikels war das Ziel des Projekts, die Machbarkeit, Wirksamkeit und Sicherheit einer risikoadaptierten KRK-Früherkennung bei Menschen im Alter zwischen 25 und 50 Jahren ohne spezifische Vorerkrankungen zu erproben. Weiterhin schreiben die Autoren/Autorinnen, dass es das Ziel war, junge Menschen zu identifizieren, die aufgrund ihrer familiären Belastung ein mit der gegenwärtigen deutschen Screening-Population vergleichbares KRK-Risiko aufwiesen. Die beiden Zielformulierungen drücken nicht das Gleiche aus, aber darauf wird an späterer Stelle näher eingegangen.

Zunächst zu der Frage, was beinhaltete das Modellprogramm? Wie Crispin et al. erläutern, kann das Modellprogramm FARKOR mit der zugehörigen Begleitforschung als Interventionsstudie aufgefasst werden. Was die Zielgruppe, d.h. die 25-50-Jährigen betrifft, umfasste die Intervention

- eine schriftliche Einwilligungserklärung
- ein Kurzgespräch mit systematischen Fragen nach der KRK-Familienanamnese; für Personen ohne Auffälligkeiten in der Familienanamnese endete der Prozess an dieser Stelle.
- Den verbleibenden Personen wurde ein Beratungsgespräch mit partizipativer Entscheidungsfindung zum weiteren Vorgehen angeboten und es bestand die Option einer vertieften Familienanamnese. Bzgl. weiterem Vorgehen lag die Entscheidung zwischen immunologischem Stuhlbluttest (iFOBT), Koloskopie oder Zuwarten bis zur Koloskopie gemäß Altersempfehlung der S3-Leitlinie.

Umgesetzt wurde das Modellprogramm im niedergelassenen Bereich, d.h. ein erster notwendiger Schritt und damit Teil der Intervention war, dass niedergelassene Ärztinnen und Ärzte das Programm unterstützten. Insgesamt wurden 15 368 Ärztinnen und Ärzten durch die Kassenärztliche Vereinigung Bayern eingeladen, davon ließen sich 554 für FARKOR zertifizieren, d.h. nur 3,6% der angeschriebenen Ärztinnen und Ärzte. Eine Zertifizierung bedeutete die erfolgreiche Teilnahme an einem Online-Kurs zu Hintergrund und Durchführung des Programms und war Voraussetzung für die Abrechnung.

Es besteht kein Zweifel, dass eine strukturierte Erhebung der Krebs-Familienanamnese und eine darauf aufbauende zielgerichtete Präventionsberatung, wie sie im Rahmen von FARKOR umgesetzt wurde, sinnvoll und relevant sind. Bei der Beurteilung der Wirksamkeit einer Intervention stellt sich

jedoch die Frage, ob sich durch die Intervention eine messbare Verbesserung ergeben hat. Hätte man die Zielpopulation (ggf. auf Arzzebene oder auf regionaler Ebene) per Zufall in einen Interventions- und einen Kontrollarm aufgeteilt, könnte man untersuchen, ob sich die präventive Beratung bzw. Versorgung durch die Intervention im Vergleich zum Kontrollarm verbessert hat. Es gibt gute Gründe anzunehmen, dass auch im hypothetischen Kontrollarm, der dem derzeitigen Versorgungsgeschehen entspricht, in gewissem Umfang eine präventive Versorgung stattgefunden hätte bzw. stattfindet. Beispielsweise antworteten bei einer Befragung von niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten unterschiedlicher Fachrichtungen in Baden-Württemberg im Jahr 2011 insgesamt 71% der 207 befragten Ärztinnen und Ärzte (response rate: 73%), dass sie die Krebs-Familienanamnese standardmäßig erheben würden; davon gaben 17% an, ein standardisiertes Instrument für die Erhebung zu benutzen. Wurde bei der Krebs-Familienanamnese gezielt nach einer bestimmten Krebsart gefragt, so war das am häufigsten das KRK (58% aller teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte) (2). Auch wenn man bei der Interpretation dieser Zahlen eine Überschätzung aufgrund von sozialer Erwünschtheit einbeziehen muss, zeigen sie, dass man nicht davon ausgehen kann, in der derzeitigen Versorgung würde hinsichtlich Krebs-Familienanamnese gar nichts stattfinden. Auch was Koloskopien betrifft, findet in dieser Altersgruppe bereits einiges statt. So wurde aus der FRIDA-Studie berichtet, die 191 Personen im Alter von 40-54 Jahren mit einer positiven KRK-Familienanamnese einschloss, dass bereits mehr als die Hälfte der Teilnehmenden vor Studieneinschluss eine Koloskopie in Anspruch genommen hatte (3). Eine Auswertung von Kassendaten, die nicht auf Personen mit einer positiven KRK-Familienanamnese beschränkt war, zeigte, dass bei Frauen die 10-Jahres-Prävalenz einer Koloskopie zwischen 25 und 49 Jahren kontinuierlich von 10% auf 18% anstieg (Männer: von 6% auf 16%) (4). Es liegt nahe, dass unter diesen Personen auch einige eine positive KRK-Familienanamnese aufwiesen.

Hinter diesen Ausführungen steht in keinster Weise die Absicht, den Handlungsbedarf in Frage zu stellen. Es ist sehr wichtig, die präventive Beratung und Versorgung insbesondere von Risikogruppen im Gesundheitssystem zu stärken und zu verbessern. Aber führt die FARKOR-Intervention zu einer merklichen Verbesserung? Da es den oben skizzierten Kontrollarm nicht gab, lassen sich dahingehend nur Vermutungen anstellen. Der Interventionsarm (d.h. die FARKOR-Intervention) unterscheidet sich vom hypothetischen Kontrollarm nur dadurch, dass sich 3,6% der niedergelassenen Ärztinnen und Ärzte zertifizieren ließen; in deren Praxen wurden 25.847 Personen gemäß FARKOR beraten. Der allergrößte Anteil der Zielgruppe (Patienten der verbleibenden 96,4% der Ärzte/Ärztinnen zzgl. Personen, die keinen Arztkontakt hatten) hat somit auch im Interventionsarm keine bzw. keine andere präventive Beratung erfahren als dies im hypothetischen Kontrollarm, d.h. in der derzeitigen Versorgung, der Fall gewesen wäre. Hinzu kommt, dass möglicherweise ein Teil der an FARKOR teilnehmenden 3,6% der Ärzte/Ärztinnen zu denjenigen gehörten, die bereits vor der Intervention die KRK-Familienanamnese strukturiert erfasst und entsprechend beraten haben. Dies würde den messbaren Nutzen der Intervention weiter einschränken.

Die Wirksamkeit aus dieser Perspektive zu betrachten wäre aus Public Health-Sicht und vermutlich auch für Entscheidungsträger relevant. Es ist wichtig, um abschätzen zu können, ob sich das Ausrollen einer Intervention in die Fläche lohnen würde. Im Artikel von Crispin et al. wird die Frage, ob sich die Intervention lohnt, aus einer anderen Perspektive betrachtet. Der Blick richtet sich dabei nur auf diejenigen Personen (N=1.317), die sich im Anschluss an die Beratungsgespräche im Rahmen von FARKOR einer Koloskopie unterzogen haben und in den fünf Jahren zuvor nicht koloskopiert

wurden. Der Anteil mit auffälligen Koloskopie Befunden bei diesen Personen wurde anhand einer externen Datenquelle (ZI-Jahresbericht 2018) mit dem entsprechenden Anteil in der Altersgruppe der 55- bis 59-Jährigen verglichen, die an einer regulären Screening-Koloskopie teilnahmen. Gemäß den Autoren zeigten sich bei den Personen, die im Rahmen von FARKOR koloskopiert wurden, Anteile mit auffälligen Befunden, die den ZI-Vergleichswerten nahekamen. Dabei wurde argumentiert, dass nahezu alle 95%-Konfidenzintervalle der Adenom Häufigkeiten aus FARKOR die ZI-Werte beinhalteten. Genaugenommen drücken die 95%-Konfidenzintervalle aus, dass fallzahlbedingt eine gewisse statistische Unsicherheit besteht, wo der wahre Wert liegt. In der Gesamtgruppe der FARKOR-Koloskopierten lag der Anteil mit fortgeschrittenem Adenom, was neben KRK üblicherweise als die relevanteste Zielläsion des KRK-Screenings betrachtet wird, bei 5,9% (95% Konfidenzintervall: 4,7%-7,4%). Bei den 25-40-Jährigen hatten 3,3% ein fortgeschrittenes Adenom (95% Konfidenzintervall: 2,1%-5,0%) und für die 41-50-Jährigen wurde in Tabelle 2 ein Anteil von 5,9% (95% Konfidenzintervall: 4,3%-8,1%) berichtet, wobei sich hier möglicherweise ein Fehler eingeschlichen hat (wenn der Anteil bei den 25-40-Jährigen 3,3% beträgt und in beiden Altersgruppen zusammen 5,9%, müsste der Anteil bei den 41-50-Jährigen eigentlich höher liegen; s.a. Tabelle 35 im Evaluationsbericht, die aufgrund der dort berichteten Zahlen vermuten lässt, dass der Anteil bei den 41-50-Jährigen höher ist als in Tabelle 2 bei Crispin et al. berichtet). In der externen Vergleichsgruppe der 55-59-Jährigen betrug der Anteil mit fortgeschrittenem Adenom 6,1% (95% Konfidenzintervall nicht berichtet, aber wegen der großen Anzahl zugrundeliegender Personen vermutlich sehr schmal). Es zeigt sich anhand der Konfidenzintervalle in der FARKOR-Studie, dass selbst bei einer Fallzahl von 1.317 Personen mit Koloskopie statistisch noch Unsicherheiten bestehen. Nichtsdestotrotz ist die Verteilung der Koloskopie Befunde in dieser Personengruppe, wie sie in der FARKOR-Studie berichtet wurde, zweifellos interessant, auch was mögliche Unterschiede nach Alter betrifft (s. Punktschätzer bei den 25-40-Jährigen vs. 41-50-Jährigen), zumal es bisher noch nicht viele Studien gibt, die speziell bei jüngeren Personen mit einer KRK-Familienanamnese entsprechende Verteilungen berichteten (3,5,6,7). Allerdings erscheint es nicht unproblematisch, dies als Nachweis des Nutzens bzw. der Wirksamkeit der FARKOR-Intervention zu interpretieren. Gemäß den obigen Ausführungen ist vor allem zu bedenken, dass diese Befunde auch bei denjenigen vorliegen bzw. vorlagen, die durch die Intervention nicht erreicht wurden. Sie blieben somit beim allergrößten Teil der Zielpopulation unerkannt bzw. ein gewisser Anteil wäre vermutlich auch ohne Intervention im Rahmen der regulären Versorgung erkannt worden.

Crispin et al. schlussfolgern in ihrer Zusammenfassung, dass trotz zahlreicher Probleme bei der Studiendurchführung, die sie im Artikel sehr transparent darstellen (z.B. Inkonsistenzen bei der Dokumentation), die Ergebnisse die Machbarkeit eines risikoadaptierten Früherkennungsprogramms mit einer günstigen Nutzen-Risiko-Relation für die junge Zielpopulation mit einer familiären Vorbelastung für die Entwicklung eines KRK zeigen würden. Dass man in Anbetracht der Ergebnisse auch zu einer anderen Einschätzung kommen kann, was die Frage des Nachweises des Nutzens bzw. der Wirksamkeit der Intervention betrifft, ist oben erläutert. Damit einher geht der Aspekt „Machbarkeit“. Ein zentraler Punkt, der die Wirksamkeit der Intervention als Ganzes einschränkte, war die niedrige Teilnahme seitens der angeschriebenen Ärzte/Ärztinnen. Neben einer Kampagne der Felix-Burda-Stiftung mit Werbung in den Medien und im Internet wurde auch versucht, über Krankenkassen KRK-Patienten/Patientinnen auf das potenziell erhöhte Risiko ihrer Angehörigen und eine mögliche Projektteilnahme hinzuweisen, aber dieser Ansatz wurde nur kurzzeitig verfolgt.

Es drängt sich somit die Frage auf, wie es gelingen kann, den niedergelassenen Bereich stärker in die präventive Beratung einzubinden. Die primäre Gesundheitsversorgung hat als erste, relativ niedrigschwellige Ansprechenebene für gesundheitsbezogene Fragen eine große Bedeutung und sollte bestmöglich für die Risikoeinschätzung und Präventionsberatung genutzt werden. Aus der FARKOR-Studie lässt sich ableiten, dass es dringend Bedarf für Implementationsforschung gibt, um herauszufinden, wie dieses Potenzial bestmöglich ausgeschöpft werden kann. Dabei gilt es zunächst, unter Einbindung der betroffenen Akteure (niedergelassene Ärzte/Ärztinnen, medizinisches Fachpersonal, etc.) und Vertretern der Zielgruppe Umsetzungsstrategien zu entwickeln, insbesondere auch mit Fokus auf Akzeptanz und Praktikabilität. In einem nächsten Schritt gilt es dann, diese Strategien hinsichtlich Wirksamkeit rigoros zu bewerten, wobei neben dem randomisierten Vergleich auch andere Möglichkeiten der kausalen Inferenz genutzt werden könnten (8). Es spricht vieles dafür, diesen Ansatz nicht ausschließlich auf Darmkrebs und auch nicht nur auf die Sekundärprävention (Früherkennung) zu beschränken. Gerade in der hausärztlichen Versorgung wäre es sehr vielversprechend, eine umfassende Präventionsberatung einschließlich einer Krebs-Familienanamnese, die ein breiteres Spektrum von Krebserkrankungen einbezieht, durchzuführen. Dass dies auch ein entsprechendes Vergütungsmodell erfordert, ist außer Frage. Es ist jedoch sehr wahrscheinlich, dass sich eine entsprechende Investition in die präventive Beratung und Versorgung langfristig lohnt, vorausgesetzt die Intervention ist wirksam. Damit schließt sich der Kreis und es wird einmal mehr deutlich, wie wichtig es ist, die Wirksamkeit einer Intervention als Ganzes im Vergleich zur derzeitigen Versorgung zu bewerten.

Referenzen:

- 1) <https://innovationsfonds.g-ba.de/projekte/neue-versorgungsformen/farkor-vorsorge-bei-familiaerem-risiko-fuer-das-kolorektale-karzinom-krk.106>; Zugriff am 4.2.24
- 2) Fiederling J, Ulrich CM, Hemminki K, Haug U. Consideration of family history of cancer in medical routine: a survey in the primary care setting in Germany. *Eur J Cancer Prev* 2014;23:199-205.
- 3) Plath J, Siebenhofer A, Haug U, Koné I, Hechtner M, Blumenstein I, Schulz-Rothe S, Gerlach FM, Guethlin C. Utilization of colonoscopy and colonoscopic findings among individuals aged 40-54 years with a positive family history of colorectal cancer: a cross-sectional study in general practice. *Eur J Cancer Prev* 2018;27:539-545.
- 4) Hornschuch M, Schwarz S, Haug U. 10-year prevalence of diagnostic and screening colonoscopy use in Germany: A claims data analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2022;31(6):497-504.
- 5) Del Vecchio Blanco G, Cretella M, Paoluzi OA, Caruso A, Mannisi E, Servadei F, Romeo S, Grasso E, Sileri P, Giannelli M, Biancone L, Palmieri G, Pallone F. Adenoma, advanced adenoma and colorectal cancer prevalence in asymptomatic 40-to 49-year-old subjects with a first-degree family history of colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2013;15(9):1093-9.
- 6) Gupta AK, Samadder J, Elliott E, Sethi S, Schoenfeld P. Prevalence of any size adenomas and advanced adenomas in 40- to 49-year-old individuals undergoing screening colonoscopy because of a family history of colorectal carcinoma in a first-degree relative. *Gastrointest Endosc*. 2011;74(1):110-8.
- 7) Menges M, Fischinger J, Gärtner B, Georg T, Woerdehoff D, Maier M, Harloff M, Stegmaier C, Raedle J, Zeitz M. Screening colonoscopy in 40- to 50-year-old first-degree relatives of patients with colorectal cancer is efficient: a controlled multicentre study. *Int J Colorectal Dis* 2006;21(4):301-7.
- 8) Bernal JL, Cummins S, Gasparrini A. Interrupted time series regression for the evaluation of public health interventions: a tutorial. *Int J Epidemiol* 2017;46(1):348-355.