



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Zusammenfassende Dokumentation

Beratungsverfahren gemäß § 25a SGB V

in Verbindung mit § 135 Abs. 1 SGB V

**Bewertung eines iFOBT-basierten Darmkrebsscreenings im
Vergleich zu einem gFOBT-basierten Darmkrebsscreening**

Stand: 7. April 2016

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

Inhaltsverzeichnis

A Tragende Gründe und Beschluss.....	1
A-1 Tragende Gründe.....	1
A-2 Beschluss	1
A-3 Anhang	1
A-3.1 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V.....	1
B Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit.....	2
B-1 Einleitung und Aufgabenstellung.....	2
B-2 Medizinische Grundlagen	2
B-3 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens	5
B-3.1 Ergebnisse der im MDS Bericht eingeschlossenen Studien.....	5
B-3.2 Zusammenfassende Bewertung im MDS Bericht.....	5
B-3.3 Inhaltliche Bewertung	6
B-3.3.1 Zielläsionen fortgeschrittenes Adenom oder kolorektales Karzinom.....	6
B-3.3.2 Studienergebnisse angepasst an die Zielläsionen fortgeschrittenes Adenom oder kolorektales Karzinom.....	7
B-3.3.3 Weitere Studien	11
B-3.3.4 Einsatz eines quantitativen oder qualitativen iFOBT im Screening	11
B-3.3.5 Anforderungen an einen i FOBT im Rahmen der Darmkrebsfrüherkennung.....	13
B-3.3.6 Weitere Kriterien für die Testauswahl.....	14
B-3.3.7 Fazit	15
B-4 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit	17
B-4.1 Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Spontanverlaufs und der Behandelbarkeit der Erkrankung.....	17
B-4.2 Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Stellenwerts und der Wirksamkeit therapeutischer Alternativen	17
B-4.3 Notwendigkeit unter Berücksichtigung besonderer Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevanter Aspekte zur Lebensqualität	18
B-5 Zusammenfassende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit.....	18
B-6 Anhang	18
B-6.1 Literatur	18
B-6.2 Ankündigung des Bewertungsverfahrens.....	28
B-6.3 Gutachten zum Vergleich immunologischer Stuhltests mit Guajak- basierten Stuhltests in der Darmkrebsfrüherkennung	28
B-6.4 Auswertungsbogen sytematischer Review zur Diagnostischen Güte iFOBTs zur Erkennung von kolorektalen Karzinomen.....	29

C	Stellungnahmeverfahren vor abschließender Entscheidung des G-BA	31
C-1	Schriftliches Stellungnahmeverfahren	31
C-1.1	Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen	31
C-1.2	Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens	31
C-1.3	Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer	31
C-1.4	Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen	32
C-1.5	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	33
C-1.5.1	Beschlussentwurf	33
C-1.6	Schriftliche Stellungnahmen	36
C-1.6.1	Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen	37
C-1.6.2	§ 39 Absatz 1 KFE-RL- Test und Testkriterien	37
C-1.6.3	§ 39 Absatz 2 KFE-RL- Arztgruppen und Qualitätssicherung	47
C-1.6.4	§ 39 Absatz 3 KFE-RL-Verfahren im Labor	55
C-1.6.5	§ 39 Absatz 4 KFE-RL Anforderungen an Testberichte	58
C-1.6.6	§ 39 Absatz 5 KFE-RL- Dokumentation	60
C-1.6.7	§ 39 Absatz 6 KFE-RL- ausgebende Ärzte	62
C-1.6.8	§ 39 Absatz 7 KFE-RL- Hinweis bei Testausgabe	65
C-1.6.9	Bezug zu den Tragenden Gründen	68
C-1.6.10	Allgemein	76
C-1.6.11	Positionen nicht stellungnahmeberechtigter Organisation	94
C-1.6.12	Literatur von Stellungnehmern	95
C-2	Mündliches Stellungnahmeverfahren	97
C-2.1	Übersicht zum mündlichen Stellungnahmeverfahren	97
C-2.2	Würdigung der mündlichen Stellungnahmen	97
C-2.2.1	Neue Argumente und Nachfragen aus der mündlichen Anhörung vom 14.01.2016	97
C-2.3	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	103
D	Gesamtbewertung	120
E	Bürokratiekostenermittlung	123

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AG	Arbeitsgruppe
BMG	Bundesministerium für Gesundheit ab 2006 (seit der 16. Legislaturperiode)
BV	Bundesverband
CA	Karzinom
FOBT	Test auf okkultes Blut im Stuhl (Begriff umfasst sowohl gFOBT als auch iFOBT)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gFOBT	Guaiac Fecal Occult Blood Test (Guajak- basierter Test auf occultes Blut im Stuhl)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HTA	Health Technology Assessments
iFOBT	Immunological Fecal Occult Blood Test (Immunologischer Test auf occultes Blut im Stuhl)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KFE-RL	Krebsfrüherkennungs-Richtlinien
KFRG	Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz
KRK	Kolorektales Karzinom
MDS	Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e. V.
NPW	Negativer prädiktiver Wert
NSAID	nichtsteroidalen Antirheumatika
PPW	Positiver prädiktiver Wert
POC	Point of care
QS	Qualitätssicherung
SGB	Sozialgesetzbuch
SN	Stellungnahme
UA MB	Unterausschuss Methodenbewertung
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
ZI	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland

A Tragende Gründe und Beschluss

A-1 Tragende Gründe

Siehe Dokument „Tragende Gründe“ [wird nach Nicht-Bearstandung des BMG ergänzt].

A-2 Beschluss

veröffentlicht im Bundesanzeiger am, Nr. ..., Seite

Hier wird der Beschluss im Wordformat (nicht im BAnz-Veröffentlichungsformat) nach Veröffentlichung eingestellt.

A-3 Anhang

A-3.1 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V

Hier wird das Schreiben des BMG nach dessen Eingang eingestellt.

B Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit

B-1 Einleitung und Aufgabenstellung

Die derzeit für GKV-Versicherte möglichen Maßnahmen zur Früherkennung von Darmkrebs beinhalten

- im Alter von 50 bis einschließlich 54 Jahren einen jährlichen Test auf okkultes Blut im Stuhl
- ab dem Alter von 55 Jahren zwei Früherkennungskoloskopien im Mindestabstand von 10 Jahren, wobei jede ab dem Alter von 65 Jahren durchgeführte Früherkennungskoloskopie als zweite Koloskopie gilt
- ab dem Alter von 55 Jahren einen zweijährlichen Schnelltest auf okkultes Blut im Stuhl falls auf die Früherkennungskoloskopie verzichtet bzw. bis eine Früherkennungskoloskopie in Anspruch genommen wird.

Grundlage für die Stuhltestung auf okkultes Blut ist die Tatsache, dass kolorektale Karzinome häufiger bluten als die normale Darmmukosa¹. Für die Früherkennung von Darmkrebs im Rahmen der KFE-Richtlinie wird der Guajak-basierte Stuhltest (gFOBT) verwendet.

Im Rahmen seines Prüfauftrags gemäß § 25 Abs. 4 Satz 2 SGB V in Verbindung mit 1. Kapitel § 7 Abs. 4 VerfO hat sich der G-BA mit den zum Einsatz kommenden Screeningmethoden, wie die Tests auf okkultes Blut beschäftigt.

Im ersten Schritt erfolgt zunächst die Bewertung des Nutzens und die Bewertung der diagnostischen Güte immunologischer Stuhltests (iFOBT) im Vergleich zu den bisherigen Guajak-basierten Stuhltests (gFOBT) im Primärscreening auf Darmkrebs.

Der GKV-Spitzenverband hat zu dieser Fragestellung den MDS mit Datum vom 29.08.2013 beauftragt. Der G-BA hat das Gutachten als eine Grundlage für die Entscheidung, ob im Rahmen der Darmkrebsfrüherkennung der bisherige Guajak-basierte Stuhltest (gFOBT) durch einen immunologischen Stuhltest (iFOBT) ersetzt werden kann, zur weiteren Beratung herangezogen. Insbesondere die Bewertung des Nutzens auf der Grundlage der international verfügbaren wissenschaftlichen Publikationen wird daher in diesem Bericht durch eine Wiedergabe des vom MDS getroffenen Fazits sowie eine Kommentierung mit entsprechenden Verweisen auf die einzelnen Kapitel des MDS-Berichts dargestellt. Auch die medizinischen Grundlagen werden in diesem Berichtsteil erläutert und durch einen entsprechenden Verweis auf das entsprechende Kapitel im MDS-Bericht aufgegriffen.

Die Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen ersten Einschätzungen wird ebenfalls in diesem Berichtsteil dargestellt.

In einem zweiten Schritt erfolgt die Bewertung der Kriterien für die Testauswahl, da sich je nach angewandten Testverfahren (z.B. qualitative oder quantitative Tests) Auswirkungen auf die Organisation und Qualität der Früherkennung von Darmkrebs ergeben können.

B-2 Medizinische Grundlagen

Das Screening auf kolorektale Karzinome hat zwei Ziele.²

¹ Arbeitsgemeinschaft der medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Kolorektales Karzinom. S3-Leitlinie.2013; AWMF-Registernummer: 021/007OL. Version 1.0

- 1) *die Entdeckung und Entfernung von Darmkrebsvorstufen (Adenome), um das Entstehen kolorektaler Karzinome zu verhindern,*
- 2) *das frühzeitige Entdecken kolorektaler Karzinome, um sie frühzeitig therapieren zu können.*

Im Screening auf kolorektales Karzinom sollen also – möglichst zuverlässig – sowohl kolorektale Adenome als auch kolorektale Karzinome entdeckt werden. Hyperplastische Polypen werden traditionell als nicht-neoplastisch angesehen. Dennoch können sich nach neuen Erkenntnissen etwa 8% zum Karzinom entwickeln. In Studien erwähnte Polypen als Vorstufen eines Karzinoms werden im Weiteren als Adenom bezeichnet.

Im Zusammenhang mit der Durchführung von Stuhlbluttests als Screeningmaßnahme ist die durch positive Testergebnisse ausgelöste Nachfolgediagnostik von Bedeutung. Laut S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom macht ein positives Testergebnis die endoskopische Untersuchung des gesamten Dickdarmes erforderlich. Bei Vorliegen von Polypen/Adenomen sollte die diagnostische Koloskopie immer mit der gleichzeitigen Durchführung einer Polyp-/Adenomektomie mit dem Ziel eines polypen-/adenomfreien Darms (clean-colon3) verknüpft sein. Zur Verifizierung der Dignität und des therapeutischen Erfolgs ist die histologische Untersuchung jedes entfernten Polypen/Adenoms obligat.

Laut S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom besitzt die komplette qualitätsgesicherte Koloskopie die höchste Sensitivität und Spezifität für das Auffinden von Karzinomen und Adenomen und wird deshalb als Goldstandard in der Darmkrebsfrüherkennung angesehen.

Beschreibung der Stuhltestverfahren auf okkultes Blut

Herkömmliche Guajak-basierte Tests (gFOBT)

Herkömmliche FOBT verwenden mit Guajakharz imprägniertes Filterpapier, das sich in Anwesenheit von im Stuhl enthaltenem Hämoglobin nach Zugabe von Wasserstoffperoxid blau färbt. Die Tests sind nicht spezifisch für humanes Hämoglobin und können nicht zwischen menschlichem Blut und Blutresten aus der Nahrung differenzieren. Es wird diskutiert, ob vor Durchführung eines Tests eine Einschränkung der Ernährung und Medikamenteneinnahme einzuhalten ist. So können Nahrungsmittel wie rotes Fleisch oder Früchte und Gemüse mit hoher Peroxidaseaktivität (z.B. Melone, Blumenkohl, Meerrettich) zu falsch-positiven Ergebnissen führen. Auch von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAID) und gerinnungshemmenden Medikamenten kann wegen einer Prädisposition zu gastrointestinalen Blutungen angenommen werden, dass sie falsch-positive Ergebnisse auslösen. Ascorbinsäure (Vitamin C) dagegen kann positive Guajakreaktionen verhindern und zu falsch-negativen Resultaten führen.

Laut S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom führt die wiederholte Testung zu einer zuverlässigeren Erkennung von KRK, da viele Karzinome intermittierend bluten – eine Feststellung, die gleichermaßen auf gFOBTs und iFOBTs zutreffen sollte, wenn man davon ausgeht, dass die Grundlage für beide Tests der Nachweis von Blut im Stuhl ist. Das in den gFOBT-Studien eingesetzte Verfahren beinhaltet, aus drei aufeinander folgenden Stuhlgängen je zwei Proben pro Stuhl auf zwei Testfelder aufzutragen und auf okkultes Blut zu testen.

In großen randomisierten kontrollierten Studien wurde untersucht, ob ein Screening mit einem gFOBT die Darmkrebs-spezifische Mortalität reduzieren kann. Insgesamt wurden 4 RCTs durchgeführt (Funen-Studie, Göteborg-Studie, Minnesota-Studie, Nottingham-Studie), in denen zwischen 46.551 und 150.251 Personen zufällig entweder einem Screening mit einem gFOBT oder einem Vorgehen ohne (systematisches) Screening zugeordnet wurden.

² Die kursiven Textpassagen sind dem MDS-Gutachten zum Vergleich immunologischer Stuhltests mit Guajak-basierten Stuhltests in der Darmkrebsfrüherkennung Version 1.2 entnommen.

Die unterste Altersgrenze für den Einschluss in die Studie, die in einer der Studien gewählt wurde, betrug 45 Jahre, die oberste Altersgrenze 80 Jahre. Die Personen im Screening-Arm wurden dazu aufgefordert, unter Einhaltung bestimmter Diätvorschriften (in 3 der 4 Studien, keine Vorschriften in Nottingham) jeweils 2 Proben aus 3 Stuhlgängen an eine zentrale Stelle zu schicken, wo diese mithilfe eines gFOBT auf Blut im Stuhl untersucht wurden. Bei auffälligen Befunden sollte eine Abklärungskoloskopie und ggf. eine weiterführende Therapie durchgeführt werden.

In den Studien wurde ein solches Screening alle 2 Jahre wiederholt (in der 3-armigen Minnesota-Studie wurde ein Teil der Patienten jährlich und ein Teil 2-jährlich gescreent). Insgesamt wurden in den Studien beim 2-jährlichen Screening zwischen 2 (Göteborg-Studie) und 9 Screeningrunden (Funen-Studie) durchgeführt, beim jährlichen Screening 11 Screeningrunden (Minnesota-Studie).

In einer Meta-Analyse wurden die Ergebnisse der 4 Studien zusammengefasst. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit lag dabei zwischen 11,7 Jahren (Nottingham-Studie) und 18 Jahren (Minnesota-Studie). Es zeigte sich, dass die Darmkrebs-spezifische Mortalität durch das gFOBT-Screening signifikant um 16% gesenkt werden konnte (relatives Risiko: 0,84; 95%-KI: 0,78-0,90; $P < 0,00001$, $PHet = 0,65$). Auf die Gesamtmortalität konnte hingegen kein Effekt des Screenings festgestellt werden (relatives Risiko: 1,00; 95%-KI: 0,99-1,01; $P=0,59$; $PHet = 0,58$).

Immunologische Tests (iFOBT)

Immunologische Tests weisen mit Hilfe spezifischer Antikörper spezifisch menschliches Hämoglobin nach. Insofern ist während der Testdurchführung keine Änderung der Ernährung erforderlich. Auch besteht anders als bei den gFOBT bei einigen der Tests die Möglichkeit einer automatisierten Auswertung und Änderung des Hämoglobin-Grenzwerts, bei dem ein Test als positiv bewertet wird.

Es sind viele unterschiedliche Tests auf dem Markt erhältlich, die zum Teil in grundlegenden Aspekten variieren. Dies betrifft u.a. die Technik der Stuhlprobenentnahme, die empfohlene Anzahl der Stuhlproben, die Stabilität des Hämoglobins nach Probenentnahme, die Technologie des Test-Systems, die Antikörpercharakteristika und das analytische System.

Unterschiedliche Test- und Analyse-Systeme führen nicht nur zu einer unterschiedlichen Handhabbarkeit der Tests, sondern können in Abhängigkeit von den jeweils verwendeten Antikörpern und unterschiedlich eingestellten Detektionsgrenzen die Testgüte beeinflussen.

Die S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom gibt als Empfehlung, dass iFOBT alternativ zum gFOBT eingesetzt werden können (Empfehlungsgrad 0), fordert aber eine nachgewiesene hohe Spezifität von >90% und eine ausreichend hohe Sensitivität für die iFOBTs.

Qualitative, quantitative und automatisierte Tests

Bei den FOBT sind qualitative und quantitative Tests zu unterscheiden, wobei sich die quantitativen Tests noch einmal in automatisierte und nicht-automatisierte Tests aufteilen. gFOBTs bieten ausschließlich die Möglichkeit einer qualitativen Auswertung, während die iFOBTs sich in qualitative und quantitative Tests unterteilen.

Qualitative Tests

Qualitative Tests haben einen voreingestellten Grenzwert (Cut-off) für die Hämoglobinkonzentration, ab der ein Ergebnis als positiv angesehen wird.

Quantitative Tests

Quantitative Tests (iFOBTs) liefern numerische Ergebnisse. Die heterogene Beschaffenheit des Stuhls macht es unmöglich, reproduzierbare Proben zu gewinnen und eine reliable

quantitative Messung von Blut im Stuhl durchzuführen. So sind die Ergebnisse der quantitativen Tests nicht als quantitative - sondern eher nur als semi-quantitative - Maße der Hämoglobin-Konzentration im Stuhl anzusehen. Die numerischen Ergebnisse können genutzt werden, um Cut-off-Grenzen auszuwählen.

Bei quantitativen Tests ist eine maschinelle Automatisierung der Auswertung grundsätzlich möglich, was den Vorteil eines hohen Durchlaufs an Tests bei hoher Standardisierbarkeit bietet. Quantitative Tests erfordern im Unterschied zu qualitativen Tests in der Regel eine Auswertung im (Zentral-)Labor.

B-3 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens

B-3.1 Ergebnisse der im MDS Bericht eingeschlossenen Studien

(vgl. S. 41 MDS Gutachten)

Ziel des MDS Gutachtens ist es, ein iFOBT-basiertes Screening mit einem gFOBT-basierten Screening hinsichtlich patientenrelevanter Nutzen- und Schadensendpunkte zu vergleichen. Es konnten jedoch keine Studien identifiziert werden, die diesen Vergleich (direkt) adressieren. Identifiziert wurden vielmehr Studien, die einen iFOBT (oder mehrere iFOBTs) mit einem gFOBT hinsichtlich der Testgüte vergleichen.

Der MDS hat im Rahmen seiner systematischen Literaturrecherche 5 Studien (in 7 Publikationen identifiziert, welche die vorab definierten Einschlusskriterien zur diagnostischen Güte (Testgüte-Studien) erfüllten und die Aussagen zur Testgüte von gFOBTs und iFOBTs bezogen auf das Entdecken von Personen mit kolorektalen Adenomen und / oder Karzinomen zulassen.

In den 7 Publikationen wurde über insgesamt 7762 Studienteilnehmer berichtet (Anzahl unterschiedlicher Studienteilnehmer deutlich geringer, da sich die Studienpopulation in den 3 Publikationen zur BlITz-Studie größtenteils überschneiden), wobei für 5288 (68,1%) dieser Patienten Testgüte-Ergebnisse für die hier adressierte Zielerkrankung (Kolorektale Adenome und / oder Karzinome) vorliegen.

Für die übrigen 2474 (31,9%) Patienten liegen Ergebnisse für die diagnostische Güte von gFOBTs und iFOBTs bezogen auf das Entdecken von Personen mit fortgeschrittenen / großen kolorektalen Adenomen und / oder Karzinomen vor.

B-3.2 Zusammenfassende Bewertung im MDS Bericht

Beide Tests messen okkultes Blut im Stuhl. Dieser Parameter ist ein indirekter Hinweis auf ein kolorektales Karzinom oder dessen Vorstufen, da diese häufiger bluten als die gesunde Darmschleimhaut. Es wird davon ausgegangen, dass der belegte Nutzen des gFOBT hinsichtlich der Senkung der Inzidenz und Mortalität des kolorektalen Karzinoms auf den iFOBT übertragen werden kann und die Ergebnisse der vorliegenden Testgüte-Studien somit als ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für den iFOBT gewertet werden können.

Im Fazit zur Testgüte fasst der MDS die Ergebnisse der Bewertung zusammen (vgl. S. 52 MDS Gutachten):

- *Alle in den eingeschlossenen Studien untersuchten iFOBTs [mit einer Ausnahme] weisen eine überlegene Sensitivität gegenüber dem zum Vergleich herangezogenen gFOBT auf.*
- *Gleichzeitig weisen 6 dieser 11 iFOBTs eine überlegene oder zumindest gleichwertige Spezifität gegenüber dem gFOBT auf,*

- *die restlichen 5 iFOBTs weisen eine dem gFOBT unterlegene Spezifität auf.*
- *Die Ergebnissicherheit dieser Aussagen ist durchweg hoch.*
- *Die Testgüte der verschiedenen iFOBTs variiert erheblich.*
- *Die stark variierende Testgüte der iFOBTs geht mit stark variierenden „Abklärungsraten“ (Anteil an Screening-Teilnehmern, die aufgrund eines positiven iFOBT-Befundes zur Abklärungs-Koloskopie überwiesen werden) einher.*
- *Die Testgüte der gFOBTs variiert nur wenig.*

B-3.3 Inhaltliche Bewertung

Im MDS Gutachten wurden Phase-III-Diagnosestudien in die Bewertung eingeschlossen, in der bei jedem Studienteilnehmer sowohl der iFOBT als auch der gFOBT als auch das Referenzverfahren (sog. Goldstandard) durchgeführt wurde. Das Referenzverfahren dient dazu den wahren Gesundheitszustand des Patienten zu ermitteln.

Als Referenzverfahren für die Entdeckung von Adenomen und kolorektalen Karzinomen ist die Koloskopie etabliert und anerkannt.

Die in eine Phase-III-Diagnosestudie eingeschlossenen Personen stellen eine repräsentative Stichprobe dar – hier repräsentativ für die Screening-Population (in Deutschland). Dies ist ein wesentliches Merkmal von Phase-III-Diagnosestudien.

Parameter für die Zuverlässigkeit diagnostischer Tests sind die Sensitivität und Spezifität. Die Sensitivität gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Person mit der Zielälsion bei Durchführung des FOBT einen positiven Befund erhält. Die Spezifität gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Person ohne Zielälsion bei Durchführung eines FOBT einen negativen Befund erhält.

Neben der Sensitivität und Spezifität sind auch prädiktive Werte Parameter für die Testgüte. Sie beantworten die beiden diagnostischen Fragen: „Mit welcher Wahrscheinlichkeit ist eine Person nach einem positiven Testresultat wirklich erkrankt?“ (positiver prädiktive Wert) und „Wie wahrscheinlich ist es, dass eine Person nach negativen Testbefund tatsächlich gesund ist?“ (negativer prädiktive Wert)

Die Berechnung der Parameter hängt maßgeblich davon ab, wie die Ziellälsion definiert ist.

B-3.3.1 Ziellälsionen fortgeschrittenes Adenom oder kolorektales Karzinom

Im vorliegenden MDS Gutachten wird als „Zielerkrankung“ bzw. Ziellälsion das Vorliegen mindestens eines kolorektalen Adenoms oder mindestens eines kolorektalen Karzinoms festgelegt.

Die Auswertung der ersten Einschätzungen zur Frage, welche Ziellälsionen vom Screeningtest zuverlässig detektiert werden sollten ergab allerdings, dass die FOBTs im Rahmen eines Screenings neben einem kolorektalen Karzinom auch fortgeschrittene Adenome erkennen sollten.

Begründet wurde die Angabe damit, dass bei fortgeschrittenen Adenomen mit hoher Wahrscheinlichkeit innerhalb der nächsten Jahre von einer Entartung zum kolorektalen Karzinom auszugehen ist. Deshalb hat die Detektion dieser Ziellälsion im Sinne einer vorsorgenden Vermeidung von Darmkrebs für die Teilnehmer am Darmkrebsscreening den größten Nutzen. Zudem könnte dadurch auch die kolorektalen Karzinom-Inzidenz gesenkt werden, d.h. es können krankheitsfreie Lebensjahre gewonnen werden, was u.a. unter dem Aspekt der Lebensqualität, aber auch unter gesundheitsökonomischem Aspekt gegenüber der abschließlichen Mortalitätssenkung mit Sicherheit von Vorteil sei.

Angeführt wurde auch, dass generell der Screeningtest eine möglichst hohe Sensitivität für Karzinome und deren Vorstufen haben sollte, um möglichst viele Kranke zu erfassen bzw.

eine Erkrankung zu vermeiden. Gleichzeitig müsse aber eine Verunsicherung der Screening-Teilnehmer durch zu viele falschnegative Befunde vermieden werden und es müssten die Kosten und Koloskopie-Kapazitäten zur Abklärung der positiven Befunde berücksichtigt werden.

B-3.3.2 Studienergebnisse angepasst an die Zielläsionen fortgeschrittenes Adenom oder kolorektales Karzinom

Die Werte aus der Tabelle 7 des MDS Gutachtens zur Testgüte (S.42 ff) wurden durch den G-BA entsprechend an die Zielläsionen fortgeschrittenes Adenom oder kolorektales Karzinom angepasst.

Weiterhin zeigt sich für einige iFOBT sowohl eine überlegene Sensitivität als auch eine überlegene Spezifität im Vergleich zum gFOBT. Für einige iFOBT zeigt sich eine dem gFOBT überlegene Sensitivität und gleichzeitig eine dem gFOBT gleichwertige (äquivalente) Spezifität. Für einige iFOBT zeigt sich eine überlegene Sensitivität, aber eine unterlegene Spezifität gegenüber dem gFOBT.

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

Tabelle 7. Studienergebnisse (bezogen auf die Zielerkrankung: fortgeschrittenes Adenom oder Karzinom)

Studie	Prävalenz	Test		Sensitivität		Spezifität		PPW	NPW	P(T+)	Bemerkung
				Anteil Schätzer (95% KI)	p-Wert (iFOBT vs gFOBT)	Anteil Schätzer (95% KI)	p-Wert (iFOBT vs gFOBT)				
Brenner 2013	222/2235 (9.9%)	gFOBT	Hemoccult	19/222 8.6% (5.4-13.2)	-	1921/2013 95.4% (94.4-96.3)	-	19/111 17.1% (10.9-25.7)	1921/2124 90.4% (89.1-91.6)	111/2235 5.0%	
		iFOBT	RIDASCREEN Hb (24,5µg/g)	52/222 23.4% (18.1-29.7)	<0.001	1954/2013 97.1% (96.2-97.7)	<0.01	52/111 46.9% (37.4-56.5)	1954/2124 92.0% (90.7-93.1)	111/2235 5.0%	
		iFOBT	RIDASCREEN Hb (7,95µg/g)	45/222 20.3% (15.3-26.3)	<0.001	1948/2013 96.8% (95.9-97.5)	<0.05	45/110 40.9% (31.8-50.7)	1948/2125 91.7% (90.4-92.8)	110/2235 4.9%	
		iFOBT	OC-SENSOR Hb (6,1µg/g)	57/222 25.7% (20.2-32.0)	<0.001	1960/2013 97.4% (96.5-98.0)	<0.001	57/110 51.8% (42.1-61.4)	1960/2125 92.2% (91.0-93.3)	110/2235 4.9%	
Hundt 2009	130/1319 (9.9%)	gFOBT	Hemoccult	12/128 9.4% (4.9-15.8)	-	1102/1275 96.1% (94.7-97.1)	-	45/57 21.1% (11.8-34.2)	1102/1218 90.5% (88.7-92.0)	57/1275 4.5%	
		iFOBT	Bionexia FOB Plus	68/130 52.3% (43.4-61.1)	<0.05*	947/1189 79.6% (77.2-81.9)	<0.05*	68/310 21.9% (17.5-27.0)	947/1009 93.9% (92.1-95.2)	310/1319 23.5%	
		iFOBT	PreventID CC	64/130 49.2% (40.4-58.1)	<0.05*	967/1189 81.3% (79.0-83.5)	<0.05*	64/286 22.4% (17.8-27.7)	967/1033 93.6% (91.9-95.0)	286/1319 21.7%	
		iFOBT	immoCARE-C	33/130 25.4% (18.2-33.8)	<0.05*	1146/1189 96.4% (95.1-97.3)	k.A.	33/76 43.4% (32.3-55.3)	1146/1243 92.2% (90.5-93.6)	76/1319 5.8%	
		iFOBT	FOB advanced	35/130 26.9% (19.5-35.4)	<0.05*	1086/1189 91.3% (89.6-92.8)	<0.05*	35/138 25.4% (18.5-33.6)	1086/1181 92.0% (90.2-93.4)	138/1319 10.5%	

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

Studie	Prävalenz	Test		Sensitivität		Spezifität		PPW	NPW	P(T+)	Bemerkung
				Anteil Schätzer (95% KI)	p-Wert (iFOBT vs gFOBT)	Anteil Schätzer (95% KI)	p-Wert (iFOBT vs gFOBT)	Anteil Schätzer (95% KI)	Anteil Schätzer (95% KI)	Anteil Schätzer	
		iFOBT	QuickVue iFOB	73/130 56.2% (47.2-64.8)	<0.05*	807/1189 67.9% (65.1-70.5)	<0.05*	73/455 16.0% (12.9-19.8)	807/864 93.4% (91.5-94.9)	455/1319 34.5%	
		iFOBT	Bionexia Hb/Hp	93/130 71.5% (63.0-79.1)	<0.05*	670/1189 56.3% (53.5-59.2)	<0.05*	93/612 15.2% (12.5-18.3)	670/707 94.8% (92.8-96.2)	612/1319 46.4%	
G. Brenner 2010	26/646 (4.0%)	gFOBT	HemoCARE	8/26 30.8% (15.1-51.9)	-	k.A.	-	k.A.	k.A.	k.A.	
		iFOBT	immoCARE-C	9/26 34.6% (17.9-55.6)	Nicht signifikant	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	
Park 2010	72/770 (9,4%)	gFOBT	Hemoccult 2	12/72 16.7% (8.9-17.3)	-	639/688 92.9% (90.7-94.7)		12/61 19.7% (11.0-32.2)	639/699 91.4% (89.0-93.3)	61/760 8.0%	
		iFOBT	OC-SENSOR (≥75ng/ml)	34/72 47.2% (35.3-59.3)	<0.05*	637/698 91.3% (88.9-93.2)	k.A.	34/95 35.8% (26.4-46.3)	637/675 94.4% (92.3-95.9)	95/770 12.3%	
		iFOBT	OC-SENSOR (≥100ng/ml)	32/72 44.4% (32.9-56.6)	<0.05*	643/698 92.1% (89.8-94.0)	k.A.	32/87 36.8% (26.9-47.9)	643/683 94.1% (92.0-95.7)	87/770 11.3%	
Graser 2009	25/307 (8.1%)	gFOBT	Hemoccult	5/25 20.0% (7.6-41.3)	-	225/251 89.6% (85.0-93.0)	-	5/31 16.1% (6.1-34.5)	225/245 91.8% (87.5-94.8)	31/276 11.2%	
		iFOBT	FOB Gold (14ng Hb/ml)	8/25 32.0% (15.7-53.6)	Nicht signifikant	223/260 85.8% (80.8-89.7)	k.A.	8/45 17.8% (8.5-32.6)	223/240 92.9% (88.7-95.7)	45/285 15.8%	

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

Studie	Prävalenz	Test		Sensitivität		Spezifität		PPW	NPW	P(T+)	Bemerkung
				Anteil Schätzer (95% KI)	p-Wert (iFOBT vs gFOBT)	Anteil Schätzer (95% KI)	p-Wert (iFOBT vs gFOBT)				
Brenner 2010	243/2324 (10.5%)	gFOBT	Hemocult	k.A.	-	k.A.	-	k.A.	k.A.	k.A.	M/F getrennt
		iFOBT	RIDASCREEN Hb (2µg/g)	101/243 41.6% (35.3-48.1)	k.A.	1819/2081 87.4% (85.9-88.8)	k.A.	101/363 27.8% (23.3-32.8)	1819/1961 92.8% (91.5-93.8)	363/2324 15.6%	
		iFOBT	RIDASCREEN Hb (8µg/g)	73/243 30.0% (24.4-36.3)	k.A.	1977/2081 95.0% (94.0-95.9)	k.A.	73/177 41.2% (34.0-48.9)	1977/2147 92.1% (90.8-93.2)	177/2324 7.6%	
		iFOBT	Bionexia FOB Plus	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	M/F getrennt
		iFOBT	PreventID CC	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	M/F getrennt
		iFOBT	immoCARE-C	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	M/F getrennt
		iFOBT	FOB advanced	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	M/F getrennt
		iFOBT	QuickVue iFOB	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	M/F getrennt
		iFOBT	Bionexia Hb/HP	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	M/F getrennt
Hoepfner 2006	6/156 3.8%	gFOBT	Hemocult	2/6 33.3% (6.0-75.9)	-	k.A.	-	k.A.	k.A.	k.A.	
		iFOBT	Human Hb ELISA (≤10g/ml)	4/6 66.7% (24.1-94.0)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	
		iFOBT	PreventID CC	4/6 66.7% (24.1-94.0)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	

*aus dem Vergleich der Konfidenzintervalle

B-3.3.3 Weitere Studien

Im Rahmen der ersten Einschätzungen wurde auch auf den systematischen Review von Lee et al.³ bezuggenommen.

Dieser Review mit Metaanalyse aus 2014 untersucht die diagnostische Güte von iFOBT zur Erkrankung von kolorektalen Karzinomen. Von den 19 eingeschlossenen Studien wurde bei 12 Studien die Koloskopie als Referenzverfahren eingesetzt. 8 verschiedene iFOBTs wurden untersucht. Für kolorektale Karzinome beträgt die gepoolte Sensitivität 79% und die gepoolte Spezifität 94%.

Aufgrund der Heterogenität der immunologischen Test Verfahren wurden Subgruppenanalysen vorgenommen. Es zeigt sich z.B. dabei, dass sich eine ansteigende Zahl von Testproben (1, 2 oder 3) nicht auf die gepoolte Sensitivität und Spezifität der iFOBT auswirkt. Bei der Analyse, der unterschiedlichen Cut-Off Grenzen für ein positives Testergebnis, konnte kein optimaler Wert ermittelt werden. Allerdings zeigten Cut Off Werte unter 20µg/g (Positivitätsrate 5%-14%) die besten Werte für die gepoolte Sensitivität und Spezifität auf (gepoolte Sensitivität: 0,89 (0,80-0,95), gepoolte Spezifität: 0,91 (0,89-0,93).

B-3.3.4 Einsatz eines quantitativen oder qualitativen iFOBT im Screening

Je nach angewandten Testverfahren ergeben sich Auswirkungen auf die Organisation und Qualität der Früherkennung von Darmkrebs. Daher ist in der KFE- Richtlinie festzulegen, welches Testverfahren im Rahmen der Darmkrebsfrüherkennung eingesetzt werden soll.

Die Auswertung des MDS Gutachtens, der Europäischen Leitlinien⁴ sowie der Einschätzungen und der Literatur zu den Einschätzungen ergab die in der nachfolgenden Tabelle aufgeführten Vor- und Nachteile der quantitativen oder qualitativen iFOBT im Rahmen eines Screenings.

Qualitativer iFOBT (Point of Care Test)	Quantitativer iFOBT (zentrale Auswertung im Labor)
Vorteile:	Vorteile:
<ul style="list-style-type: none"> - Kein Probenversand - Bessere Arzt-Patienteninteraktion (Ergebnis kann unmittelbar mitgeteilt werden, möglicherweise höhere Abklärungsquote von positiven Befunden) 	<ul style="list-style-type: none"> - hohes Maß an Standardisierung und Qualitätssicherung (z. B. Ringversuche) - automatisierte Auswertung mittels Hochdurchsatzverfahren (quantitatives Messergebnis, ng Hb/g Stuhl) ist zuverlässiger und möglicherweise auch kostengünstiger - automatisierte und zentrale Dokumentation der Ergebnisse (z. B. Positivitätsrate) - Steuerungsmöglichkeiten durch Einstellung des Schwellenwertes - Möglichkeit eines risikoadaptierten Schwellenwertes (z.B. Alter; Geschlecht)
Nachteile:	Nachteile:
<ul style="list-style-type: none"> - Qualitätssicherung ist problematisch (gleichbleibende Qualität der Test schwer zu prüfen) - Datenerfassung bei den einzelnen Ärzten wäre extrem aufwändig (Positivitätsrate könne 	<ul style="list-style-type: none"> - erneuter Arztkontakt (ggf. telefonisch) für die Mitteilung des Testergebnisses - möglicherweise geringere Abklärungsquote bei auffälligen Befunden

³ Accuracy of Fecal Immunochemical Tests for Colorectal Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med. 2014 February 4; 160(3): 171

⁴ European Guidelines for Quality assurance in Colorectal Cancer Screening and Diagnosis

Qualitativer iFOBT (Point of Care Test)	Quantitativer iFOBT (zentrale Auswertung im Labor)
Vorteile:	Vorteile:
<ul style="list-style-type: none"> über die Anzahl der durchgeführten Koloskopien geschätzt werden) - vorgegebener Schwellenwert, geringe Steuerungsmöglichkeiten - subjektive visuelle Bewertung einer Farbreaktion - die Farbentwicklung ist dynamisch und die Ablesezeit kritisch, da eine Verzögerung zu falsch positiven oder falsch negativen Ergebnissen führen kann 	
Möglichkeiten der Qualitätssicherung	Möglichkeiten der Qualitätssicherung
<ul style="list-style-type: none"> - Zertifizierung (bestimmter Cut-off- Werte) - Regelmäßige Überprüfung mittels Standard-Präparationen durch eine neutrale/zentrale Stelle 	<ul style="list-style-type: none"> - Standardisierte interne Qualitätskontrollen - Ringversuche - Akkreditierte Labore gemäß DIN EN - ISO Standard 15189 - Anteil nicht verwertbarer Test festlegen (EU LL z. B. max 3%, ideal 1%)

Die Testgüte von quantitativen und qualitativen iFOBT ist unter Studienbedingungen als gleichwertig zu werten (siehe MDS Gutachten). Die 'European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis' favorisieren automatisierte quantitative iFOBT-Systeme. Zudem wurden quantitative iFOBT in den letzten Jahren hinsichtlich Probenstabilität weiterentwickelt (vgl. Evaluation of quantitative faecal immunochemical tests for haemoglobin. Guildford Medical Device Evaluation Centre (GMEC) 2013).

Aufgrund der besseren Möglichkeiten der Steuerung und Qualitätssicherung sollen daher quantitative iFOBT für das organisierte Darmkrebsscreening eingesetzt werden.

GKV-SV:

Die Europäischen Leitlinien zur Qualitätssicherung von Krebsfrüherkennungsprogrammen empfehlen für ein populationsbasiertes Darmkrebsscreening automatisierte Analyseverfahren in Verbindung mit internen und externen Qualitätssicherungsmaßnahmen, um die analytischen und prozessbezogenen Unterschiede bei der Durchführung zu minimieren. Die Anzahl der „analytical centres“ sollte gering sein. Die Untersuchungen sollten von nach ISO 15189 akkreditierten Labors erbracht werden (siehe EU LL 2010, S. 105 - 108).

In Anlehnung an diese Empfehlungen der EU LL werden folgende Regelungen zur Qualitätssicherung aufgenommen. Die Durchführung des immunologischen Stuhltests setzt daher eine Genehmigung gemäß der Vereinbarung zu den Laboratoriumsuntersuchungen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur Ausführung und Abrechnung von Leistungen nach den Gebührenordnungspositionen des 4. Abschnitts 32 Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) voraus.

Ergänzend dazu muss das medizinische Laboratorium als organisatorische Voraussetzung pro Quartal mindestens 10.000 Stuhlproben mit iFOBT untersuchen. Hiervon kann in einzelnen Quartalen abgewichen werden, wenn pro Kalenderjahr eine Gesamtzahl von mindestens 40.000 Stuhlproben erreicht wird. Auf dieser Grundlage können u. a.

der Anteil an nicht verwertbaren Tests sowie der Anteil an positiven Proben an der Gesamtzahl der Proben ermittelt werden. Diese werden von den EU LL als „early performance indicators“ empfohlen. Die „early performance indicators“ werden differenziert nach Testprodukt und medizinischem Laboratorium ausgewertet. Der Anteil an nicht verwertbaren Proben soll bei höchstens 3 % liegen, empfohlen wird ein Wert von unter 1%. Damit dieser „early performance indicator“ in den Quartalsberichten als möglichst zuverlässig (Signifikanzniveau von 5%) eingestuft werden kann, müssen als Berechnungsgrundlage mindestens 10.000 untersuchte Proben vorliegen.

B-3.3.5 Anforderungen an einen iFOBT im Rahmen der Darmkrebsfrüherkennung

Da sich in den Studien die iFOBT hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität zum Teil stark von einander unterscheiden, sollen in der KFE-Richtlinie Kriterien für die Auswahl der im Screening anzuwendenden Tests festgelegt werden.

Die S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom empfiehlt in der Darmkrebsfrüherkennung den Einsatz von iFOBT mit nachgewiesener hoher Spezifität >90% und Sensitivität alternativ zum Guaiak-Test.

In den Einschätzungen wird ausgeführt, dass die mögliche Genauigkeit (Sensitivität) zusammen mit der falsch-positiv Rate betrachtet werden müsse. Zwar könne man beim quantitativen iFOBT den Schwellenwert so weit senken, dass bei einmaligem Testen ca. 90% der kolorektalen Karzinome und 50% der fortgeschrittenen Adenome erkannt würden, doch ginge dies mit einer nicht vertretbaren falsch-positiv Rate einher. Ein guter Kompromiss scheine zu sein, den Schwellenwert so zu wählen, dass ca. 70-80% der kolorektalen Karzinome und ca. 25-30% der fortgeschrittenen Adenome erkannt würden und gleichzeitig die falsch-positiv Rate bei 5-7% liege. Bei wiederholter Testung sei davon auszugehen, dass die Erkennungsrate steige. Dies sei insbesondere für fortgeschrittene Adenome relevant, zumal deren Progression sich i.d.R. über Jahre erstrecke und sie damit auch noch in Folge-Runden erkannt werden könnten.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht der konkreten Angaben zur Sensitivität und Spezifität aus den Einschätzungen:

Nr.	Einschätzende(r)	Sensitivität*	Spezifität*
01	DKFZ, Netzwerk gegen Darmkrebs, Felix Burda Stiftung, Stiftung LebensBlicke	mindestens 65% der Karzinome 25% der fortgeschrittenen Adenome bei einmaliger Testung	90%
02	Stiftung LebensBlicke	ca. 70% der Karzinomen ca. 25% der fortgeschrittenen Adenome	90%
03	Orion Diagnostica Oy		
04	MVZ Labor Prof. Enders und Kollegen	>80% für Karzinome >60% für Adenome über 1 cm Größe	>90%
05	Mast Diagnostica GmbH		
06	DGHO		
07	VDGH		

Nr.	Einschätzende(r)	Sensitivität*	Spezifität*
08	DGVS	65% der Karzinome 25% der fortgeschrittenen Adenome	90%
09	BeckmanCoulter Marketing Manager		
10	BeckmanCoulter PrimaryCare		
11	Hitado		
12	World Endoscopy Organization (WEO) Colorectal Cancer Screening Committee (WEO CRC SC)	70-80% der Karzinome ca. 25-30% der fortgeschrittenen Adenome	>90%
13	CARE diagnostica		

In der Zusammenschau kommt der G-BA zum Ergebnis, dass die eingesetzten Tests eine Spezifität von mindestens 90% und eine Sensitivität von mindestens 25% für fortgeschrittene Adenome oder Karzinome aufweisen sollen.

GKV:

Die Rate an positiven Befunden soll höchstens bei 10% liegen.

Zu belegen ist dies durch eine Studie mit Koloskopie als Referenzverfahren bei Verwendung einer Stuhlprobe.

B-3.3.6 Weitere Kriterien für die Testauswahl

Neben der diagnostischen Güte ist bei der Auswahl eines Tests für ein Screeningverfahren auch die Handhabung durch die Versicherten sowie organisatorische Anforderungen zu berücksichtigen.

Die im Rahmen des Screenings eingesetzten iFOBT sollen eine eindeutige Beschreibung für die Anwender enthalten. Sie sollen zudem einfach und hygienisch anzuwenden sein (inklusive Abnahmhilfe). Das Entnahmesystem soll das Auffangen unterschiedlicher Stuhlkonsistenzen ermöglichen.

GKV:

Die Ausgabe der iFOBT soll weiterhin über Ärzte erfolgen und von diesen an ein Labor verschickt werden. Daher soll eine Stabilität der Probe über fünf Tage bei Raumtemperatur gewährleistet sein.

KBV:

Die Ausgabe der iFOBT soll weiterhin über Ärzte erfolgen und von diesen ggf. an ein Labor verschickt werden. Daher soll eine Stabilität der Probe über fünf Tage bei Raumtemperatur gewährleistet sein.

Die Europäischen Leitlinien zur Qualitätssicherung von Krebsfrüherkennungsprogrammen empfehlen für ein populationsbasiertes Darmkrebsscreening, dass Immunologische FOBT (iFOBT) mit nachgewiesener hoher Spezifität >90% und Sensitivität alternativ zum Guaiak-Test eingesetzt werden können. Sensitivität und Spezifität des Tests hängen entscheidend von der Art der Testdurchführung und der Patienteninstruktion ab⁵. Die Einbindung in die Arzt-Patienten-Bindung ist deshalb existentiell.

Der positive Effekt des FOBT beruht auf einer Diagnose kolorektaler Karzinome in einem früheren prognosegünstigeren Stadium. Vorteil des FOBT ist dabei vor allem die leichte Durchführbarkeit⁶. In diesem Zusammenhang ist der niederschwellige Zugang für den Patienten und die Einbettung in die Patienten-Arzt-Kommunikation wichtig. Steht der FOBT als Point-of-Care (POC) Test zur Verfügung, besteht die Möglichkeit, dem Patienten im Rahmen desselben Arztbesuchs noch das Ergebnis mitzuteilen. Dies minimiert die psychosoziale Belastung und erhöht die Akzeptanz bei den betroffenen Patienten und kann dadurch eine Erhöhung der Teilnahmeraten erzeugen. Bei der Anwendung von POC entfällt auch die Transportzeit. Es wird darauf hingewiesen, dass der Abbau von Hämoglobin ein kontinuierlicher Prozess ist. Ohne die Inkaufnahme einer mehrtägigen Transportzeit ist die Prä-Analytik daher nachvollziehbar besser. Auch wenn der Test eine weitgehende Probenstabilität über fünf Tage gewährleistet, so ist doch von einem Rest-Risiko falsch-negativer Befunde vor allem bei Versand in der warmen Jahreszeit auszugehen. Darüberhinaus ist ein Zeitraum von fünf Tagen nicht flächendeckend ausreichend (geringe Stuhlfrequenz, Postversand, Versand vor Feiertagen).

Die Analyse muss in geeigneter Weise internen und externen Qualitätssicherungsmaßnahmen unterzogen werden. Dabei gelten für den POC und den in Zentrallaboren ausgewerteten iFOBT gleichermaßen die Vorgaben der Medizinproduktebetriebsverordnung.

B-3.3.7 Fazit

Auf der Grundlage von für die Bewertung geeigneten Testgütestudien im MDS Gutachten konnte ein Hinweis auf einen Zusatznutzen eines iFOBT-basierten Screenings gegenüber einem gFOBT-basierten Screening festgestellt werden.

Auch im systematischen Review von Lee et al, der die diagnostische Güte von iFOBT zur Erkrankung von kolorektalen Karzinomen untersuchte, zeigt sich die hohe diagnostische Qualität der immunologischen Testverfahren. Zudem wurde gezeigt, dass eine ansteigende Zahl von Testproben (1, 2 oder 3) nicht auf die gepoolte Sensitivität und Spezifität der iFOBT auswirkt.

Aufgrund der Auswirkungen auf die Qualität, Organisation und Akzeptanz des Darmkrebscreenings sowie der Heterogenität der iFOBT werden in der KFE Richtlinie Kriterien für die Testauswahl festgelegt. Es ist somit als Ergebnis für die Testauswahl festzuhalten:

- für das organisierte Darmkrebsscreening sollen quantitative iFOBT eingesetzt werden
- die eingesetzten Tests sollen für fortgeschrittene Adenome und kolorektale Karzinome eine Sensitivität von mindestens 25% und eine Spezifität von mindestens 90% besitzen.
- Diese Testgütekriterien sollen anhand einer Testgütestudie mit Koloskopie als Referenztest belegt werden.

⁵ S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom Version 1.1 – August 2014, AWMF-Registernummer: 021/007OL, Abs. 4.10

⁶ S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom Version 1.1 – August 2014, AWMF-Registernummer: 021/007OL, Abs. 4.10

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

- Eine Screeningrunde wird mit einer Stuhlprobe durchgeführt.
- Das Stuhlprobenentnahmesystem des eingesetzten iFOBT ermöglicht eine einfache und hygienische Handhabung sowie eine Abnahme einer exakt definierten Stuhlmenge (unabhängig von der Konsistenz).
- Bei den eingesetzten iFOBT ist die Probe über mind. 5 Tage bei Raumtemperatur stabil.

KBV:

- Die Europäischen Leitlinien zur Qualitätssicherung von Krebsfrüherkennungsprogrammen empfehlen für ein populationsbasiertes Darmkrebsscreening, dass Immunologische FOBT (iFOBT) mit nachgewiesener hoher Spezifität >90% und Sensitivität alternativ zum Guaiak-Test eingesetzt werden können. Sensitivität und Spezifität des Tests hängen entscheidend von der Art der Testdurchführung und der Patienteninstruktion ab⁷. Aufgrund der Tatsache, dass qualitätssichernde Maßnahmen für POC Tests gut umsetzbar sind, überwiegen die Vorteile eines niederschweligen Zugangs, des Wegfalls der Transportzeit mit der besseren Prä-Analytik, der besseren Einbindung in die Arzt-Patienten-Interaktion und die Minimierung der psychosozialen Belastungen gegenüber den Vorteilen zentralisierter Verfahren.

GKV-SV:

- Bei den eingesetzten iFOBT kann die Probe in dem vorgegebenen Cut-off-Bereich über mind. 5 Tage bei Raumtemperatur zuverlässig analysiert werden.
- Der Test wird standardisiert und qualitätsgesichert in einem Labor mittels automatisierten Verfahren analysiert.

Sonstige Anpassungen der KFE-Richtlinie:

Derzeit ist in § 39 der KFR-RL vorgesehen, dass der gFOBT von allen auch sonst an der Krebsfrüherkennung teilnehmenden Ärztinnen und Ärzten durchgeführt werden kann. Derzeit werden ca. 70% der Tests von Gynäkologen ausgegeben. Für eine höhere Teilnahmerate insbesondere bei Männern sollte der Test möglichst auch von Allgemeinärzten und hausärztlich tätigen Internisten im Zusammenhang mit der GU angeboten werden.

KBV:

Bis die Strukturen des organisierten Darmkrebsscreenings etabliert sind, werden die Quartalsberichte zu den Ergebnissen der iFOBT-Untersuchung erstellt, von den Kassenärztlichen Vereinigungen einrichtungs-pseudonymisiert auf Anfrage der vom G-BA bestimmten Stelle für die systematische Erfassung des Anteils an positiven und verwertbaren iFOBT zur Verfügung gestellt. Um kurzfristig zusätzlich auch die Ergebnisse der koloskopischen Untersuchung nach positivem iFOBT erfassen und auswerten zu können, wird der „Dokumentationsbogen zur Früherkennungs-Koloskopie“ gemäß Anlage III KFE-RL modifiziert. Geändert wird der Titel in „Dokumentationsbogen zur Früherkennungskoloskopie oder zur Koloskopie nach positivem Früherkennungstest“. Zusätzlich wird eine Einfachauswahl ergänzt mit den Wahlmöglichkeiten „Koloskopie als primäre Früherkennungsuntersuchung“ oder „Koloskopie nach positivem iFOBT“.

⁷ S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom Version 1.1 – August 2014, AWMF-Registernummer: 021/007OL, Abs. 4.10

B-4 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

Etwa jede siebte Krebserkrankung in Deutschland betrifft den Darm. Im Jahr 2010 erkrankten etwa 63.000 Männer und Frauen, hinzukommen noch knapp 5.000 in situ Tumoren.⁸ Die medizinische Relevanz und die Notwendigkeit der Behandlung sind hier zweifelsohne gegeben.

B-4.1 Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Spontanverlaufs und der Behandelbarkeit der Erkrankung

Bei den kolorektalen Adenomen werden klassische und serratierte Adenome unterschieden. Die klassischen Adenome wachsen tubulär, tubulovillös oder villös. Sie können sich gemäß der Adenom-Karzinom-Sequenz, die seit den 1980er Jahren als der Haupt-Pathway einer sporadischen Karzinogese im Kolorektum beschrieben wurde, zu einem kolorektalen Karzinom entwickeln. In den letzten Jahren mehren sich die Hinweise, dass neben der Adenom-Karzinom-Sequenz auch der weitere Weg über den sogenannten „serrated pathway“ zu einem kolorektalen Karzinom führen kann. Bei den serratierten Adenomen sind die Gruppen der sessilen serratierten Adenome (SSA), gemischten Polypen und traditionellen serratierten Adenome (TSA) beschrieben.

Durch ein Screening auf kolorektale Karzinome sollen Darmkrebsvorstufen (Adenome) entdeckt und entfernt werden, um das Entstehen kolorektaler Karzinome zu verhindern und kolorektale Karzinome frühzeitig entdeckt werden, um sie frühzeitig therapieren zu können.

B-4.2 Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Stellenwerts und der Wirksamkeit therapeutischer Alternativen

Die S3 Leitlinie Kolorektales Karzinom (2013) diskutiert eine Reihe von Verfahren (endoskopische Verfahren, Stuhltests oder radiologische Verfahren) zur Darmkrebsfrüherkennung von Personen, die keiner Risikogruppe für das Auftreten eines kolorektalen Karzinoms angehören (asymptomatische Bevölkerung).

KBV:

Die komplette qualitätsgesicherte Koloskopie besitzt demnach die höchste Sensitivität und Spezifität für das Auffinden von Karzinomen und Adenomen und sollte daher als Standardverfahren für die KRK-Vorsorge/-Früherkennung eingesetzt werden. Bei unauffälligem Befund sollte die Koloskopie nach 10 Jahren wiederholt werden.

Bei Personen mit durchschnittlichem Darmkrebsrisiko, die keine Koloskopie wünschen, sollte ein FOBT jährlich durchgeführt werden. FOBT mit nachgewiesener hoher Spezifität >90% und Sensitivität können alternativ zum Guaiak-Test eingesetzt werden.⁹

GKV:

Die komplette qualitätsgesicherte Koloskopie besitzt die höchste Sensitivität und Spezifität für das Auffinden von Karzinomen. Bei unauffälligem Befund sollte die Koloskopie nach 10 Jahren wiederholt werden.

Bei Personen mit durchschnittlichem Darmkrebsrisiko, die keine Koloskopie wünschen, sollte ein FOBT durchgeführt werden. FOBT mit nachgewiesener hoher Spezifität >90% und Sensitivität können alternativ zum Guaiak-Test eingesetzt werden.

⁸ Krebs in Deutschland; RKI

⁹ S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom Version 1.1 – August 2014, AWMF-Registernummer: 021/007OL, Abs. 4.2.1.1.

B-4.3 Notwendigkeit unter Berücksichtigung besonderer Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevanter Aspekte zur Lebensqualität

Im Jahr 2010 erkrankten etwa 34.000 Männer und 29.000 Frauen. Fast zwei Drittel der Erkrankungen treten im Dickdarm auf, etwa 30 % betreffen den Enddarm, die übrigen verteilen sich auf den Übergang zwischen Dick- und Enddarm (Rektosigmoid) bzw. den Analkanal. Die KRK-Inzidenz steigt ab einem Alter von 50 Jahren deutlich an. In einer prospektiven Koloskopiestudie zeigte sich eine deutlich niedrigere Nachweisrate fortgeschrittener Adenome bei 40- bis 49jährigen (3,5%). Das Erkrankungsrisiko steigt mit fortschreitendem Alter stetig an.

Dem entspricht ein mittleres Erkrankungsalter von 71 bzw. 75 Jahren bei Männern bzw. Frauen. Mehr als die Hälfte der Betroffenen erkranken jenseits des 70. Lebensjahres, nur etwa 10 % vor dem 55. Lebensjahr, also vor der angebotenen Darmspiegelung zur Früherkennung. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten waren zuletzt bei Frauen und Männern leicht rückläufig.¹⁰

B-5 Zusammenfassende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

Etwa jede siebte Krebserkrankung in Deutschland betrifft den Darm. Die KRK-Inzidenz steigt ab einem Alter von 50 Jahren deutlich an und steigt weiter stetig. Dem entspricht ein mittleres Erkrankungsalter von 71 bzw. 75 Jahren bei Männern bzw. Frauen. Die medizinische Relevanz des Krankheitsbildes und Behandlungsnotwendigkeit sind zweifellos gegeben.

Mit der Darmkrebsfrüherkennung sollen Adenome und kolorektale Karzinome entdeckt und entfernt werden, um somit das Entstehen kolorektaler Karzinome zu verhindern bzw. um sie frühzeitig therapieren zu können.

Die Bewertung des Nutzens eines iFOBT-basierten Screenings im Vergleich zu einem gFOBT-basierten Screening wurde basierend auf dem MDS Gutachten vorgenommen. Dieses kommt aufgrund geeigneter Testgütestudien zu dem Schluss, dass ein Hinweis auf einen Zusatznutzen besteht.

Aufgrund weiteren Studien und Leitlinien und unter Berücksichtigung der Einschätzungen konnten Kriterien für die iFOBT Testauswahl festgelegt werden, die eine hohe Qualität und Akzeptanz des Darmkrebscreenings gewährleisten.

B-6 Anhang**B-6.1 Literatur**

- Alberici P. The Adenoma-Carcinoma Sequence in Colorectal Cancer: scratching the surface. Rotterdam: Dissertation, 2002 2014;
- Allison JE, Fraser CG, Halloran SP, Young GP. Population screening for colorectal cancer means getting FIT: the past, present, and future of colorectal cancer screening using the fecal immunochemical test for hemoglobin (FIT). Gut Liver 2014; 8 (2): 117-30.
- Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, Tucker JP, Tekawa IS, Cuff T, Pauly MP, Shlager L, Palitz AM, Zhao WK, Schwartz JS, Ransohoff DF, Selby JV. Screening for colorectal neo-

¹⁰ Krebs in Deutschland, RKI

plasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99 (19): 1462-70.

- Altenhofen L, El Mahi C. Abschlussbericht 2012 und Rückblick auf 10 Jahre Früherkennungs-Koloskopie in Deutschland. Sitzung des Wissenschaftlichen Beirats "Früherkennungs-Koloskopie". 2012;
- Altenhofen L, Schäfer M, Blaschy S, Fischer M, Heringer M, Lichtner F. Projekt wissenschaftliche Begleitung von Früherkennungs-Koloskopien in Deutschland. Zusammenfassung zum Berichtszeitraum 2010 - 8. Jahresbericht. Berlin: Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung 2010;
http://www.zi.de/cms/fileadmin/images/content/PDFs_alle/Darmkrebsfrueherk_Ergebnisse_2010.pdf und
http://www.zi.de/cms/fileadmin/images/content/PDFs_alle/Zusammenfassung_Jahresbericht_2010.pdf , Zugriff am 06.11.2014.
- Altobelli E, Lattanzi A, Paduano R, Varassi G, di OF. Colorectal cancer prevention in Europe: burden of disease and status of screening programs. *Prev Med* 2014; 62 132-41.
- Auge JM, Pellise M, Escudero JM, Hernandez C, Andreu M, Grau J, Buron A, Lopez-Ceron M, Bessa X, Serradesanferm A, Piraces M, Macia F, Guayta R, Filella X, Molina R, Jimenez W, Castells A. Risk stratification for advanced colorectal neoplasia according to fecal hemoglobin concentration in a colorectal cancer screening program. *Gastroenterology* 2014; 147 (3): 628-36.
- Bayrisches Modellprojekt des KBV. 2014;
- Becker N, Wahrendorf J. Darmkrebsmortalität in Westdeutschland und Ostdeutschland (Auszug) . in: Krebsatlas der BR Deutschland 1998;
- Beckman Coulter. Haemoccult AutoFIT for AU480 and AU680 Proven Automated Solution for Population-Based CRC Screening (Produktbroschüre). 2014; (DS-18113C)
- Beckman Coulter. Haemoccult AutoFIT Test for AU480/AU680 Chemistry Systems Automated Fecal Immunochemical Test for Colorectal Cancer Screening (Produktflyer). 2014; DS-18113C
- Brenner G, Faure H, Heuer S, Reinholz J. Detektion von kolorektalen Befunden zur Darmkrebsprävention mit immunologischem Stuhltest in verschiedenen Empfindlichkeitsstufen. *Z Gastroenterol* 2012; 50 1083-8.
- Brenner H, Altenhofen L, Hoffmeister M. Sex, age, and birth cohort effects in colorectal neoplasms: a cohort analysis. *Ann Intern Med* 2010; 152 (11): 697-703.
- Brenner H, Haug U, Hundt S. Inter-test agreement and quantitative cross-validation of immunochromatographical fecal occult blood tests. *Int J Cancer* 2010; 127 (7): 1643-9.
- Brenner H, Hoffmeister M, Birkner B, Stock C. Diagnostic performance of guaiac-based fecal occult blood test in routine screening: state-wide analysis from Bavaria, Germany. *Am J Gastroenterol* 2014; 109 (3): 427-35.
- Brenner H, Hoffmeister M, Stegmaier C, Brenner G, Altenhofen L, Haug U. Risk of progression of advanced adenomas to colorectal cancer by age and sex: estimates based on 840,149 screening colonoscopies. *Gut* 2007; 56 (11): 1585-9.
- Brenner H, Hoffmeister M, Stock C. Neue Tests zur Darmkrebsfrüherkennung. Qualitätssicherung in der Routine ist notwendig und gut realisierbar. *Dtsch Ärzteblatt* 2014; 19 842-3.
- Brenner H, Tao S. Superior diagnostic performance of faecal immunochemical tests for haemoglobin in a head-to-head comparison with guaiac based faecal occult blood test among 2235 participants of screening colonoscopy. *Eur J Cancer* 2013; 49 (14): 3049-54.

- Brown LF, Fraser CG. Effect of delay in sampling on haemoglobin determined by faecal immunochemical tests. *Ann Clin Biochem* 2008; 45 (Pt 6): 604-5.
- Carroll M. Evaluation of quantitative faecal immunochemical tests for haemoglobin. Guildford Medical Device Evaluation Centre (GMEC), 2013
http://worldendo.org/assets/downloads/pdf/activities/fit_reports/gmec_fit_evaluation_report.pdf, Zugriff am 05.11.2014.
- Church TR, Yeazel MW, Jones RM, Kochevar LK, Watt GD, Mongin SJ, Cordes JE, Engelhard D. A randomized trial of direct mailing of fecal occult blood tests to increase colorectal cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96 (10): 770-80.
- Cole SR, Young GP, Byrne D, Guy JR, Morcom J. Participation in screening for colorectal cancer based on a faecal occult blood test is improved by endorsement by the primary care practitioner. *J Med Screen* 2002; 9 (4): 147-52.
- Cole SR, Young GP, Esterman A, Cadd B, Morcom J. A randomised trial of the impact of new faecal haemoglobin test technologies on population participation in screening for colorectal cancer. *J Med Screen* 2003; 10 (3): 117-22.
- Cubiella J, Castro I, Hernandez V, Gonzalez-Mao C, Rivera C, Iglesias F, Cid L, Soto S, de-Castro L, Vega P, Hermo JA, Macenlle R, Martinez A, Martinez-Ares D, Estevez P, Cid E, Herreros-Villanueva M, Portillo I, Bujanda L, Fernandez-Seara J. Characteristics of adenomas detected by fecal immunochemical test in colorectal cancer screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23 (9): 1884-92.
- Daly JM, Bay CP, Levy BT. Evaluation of fecal immunochemical tests for colorectal cancer screening. *J Prim Care Community Health* 2013; 4 (4): 245-50.
- de Wijkerslooth TR, Stoop EM, Bossuyt PM, Meijer GA, van BM, van Roon AH, Stegeman I, Kraaijenhagen RA, Fockens P, van Leerdam ME, Dekker E, Kuipers EJ. Immunochemical fecal occult blood testing is equally sensitive for proximal and distal advanced neoplasia. *Am J Gastroenterol* 2012; 107 (10): 1570-8.
- Digby J, Fraser CG, Carey FA, McDonald PJ, Strachan JA, Diament RH, Balsitis M, Steele RJ. Faecal haemoglobin concentration is related to severity of colorectal neoplasia. *J Clin Pathol* 2013; 66 (5): 415-9.
- Digby J, McDonald PJ, Strachan JA, Libby G, Steele RJ, Fraser CG. Use of a faecal immunochemical test narrows current gaps in uptake for sex, age and deprivation in a bowel cancer screening programme. *J Med Screen* 2013; 20 (2): 80-5.
- Dinh T, Ladabaum U, Alperin P, Caldwell C, Smith R, Levin TR. Health benefits and cost-effectiveness of a hybrid screening strategy for colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11 (9): 1158-66.
- Duffy MJ, Lamerz R, Haglund C, Nicolini A, Kalousova M, Holubec L, Sturgeon C. Tumor markers in colorectal cancer, gastric cancer and gastrointestinal stromal cancers: European group on tumor markers 2014 guidelines update. *Int J Cancer* 2014; 134 (11): 2513-22.
- Early DS, Gray DM. Patient attitudes and issues in colon cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw* 2014; 12 (5): 673-8.
- Etzioni DA, Yano EM, Rubenstein LV, Lee ML, Ko CY, Brook RH, Parkerton PH, Asch SM. Measuring the quality of colorectal cancer screening: the importance of follow-up. *Dis Colon Rectum* 2006; 49 (7): 1002-10.
- Faivre J, Dancourt V, Denis B, Dorval E, Piette C, Perrin P, Bidan JM, Jard C, Jung S, Levillain R, Viguier J, Bretagne JF. Comparison between a guaiac and three immunochemical faecal occult blood tests in screening for colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48 (16): 2969-76.

- Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, Tazi MA, Lamour J, Gerard D, Dassonville F, Bonithon-Kopp C. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology* 2004; 126 (7): 1674-80.
- Faivre J, Dancourt V, Manfredi S, Denis B, Durand G, Gendre I, Bidan JM, Jard C, Levilain R, Jung S, Viguier J, Dorval E. Positivity rates and performances of immunochemical faecal occult blood tests at different cut-off levels within a colorectal cancer screening programme. *Dig Liver Dis* 2012; 44 (8): 700-4.
- Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61 (5): 759-67.
- Feifel G. Der Haemocult-Test ohne diätetische Einschränkung,. In: Goertler K, *Kolorektale Krebsvorsorge*. Nürnberg: Verlag DE Wachholz, 1978. S. 110-115.
- Ferlitsch M, Reinhart K, Pramhas S, Wiener C, Gal O, Bannert C, Hassler M, Kozbial K, Dunkler D, Trauner M, Weiss W. Sex-specific prevalence of adenomas, advanced adenomas, and colorectal cancer in individuals undergoing screening colonoscopy. *JAMA* 2011; 306 (12): 1352-8.
- Flitcroft KL, Irwig LM, Carter SM, Salkeld GP, Gillespie JA. Colorectal cancer screening: why immunochemical fecal occult blood tests may be the best option. *BMC Gastroenterol* 2012; 12 183.
- Fraser CG, Halloran SP, Allison JE, Young GP. Making colorectal cancer screening FIT-TER for purpose with quantitative faecal immunochemical tests for haemoglobin (FIT). *Clin Chem Lab Med* 2013; 51 (11): 2065-7.
- Fraser CG, Rubeca T, Rapi S, Chen LS, Chen HH. Faecal haemoglobin concentrations vary with sex and age, but data are not transferable across geography for colorectal cancer screening. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52 (8): 1211-6.
- Freund M, Lüftner D, Wilhelm M. Krebsfrüherkennung in Deutschland 2014: Evidenz - aktueller Stand - Perspektiven. *Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO* 2014; (4): <http://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe>, Zugriff am 05.11.2014.
- Goede SL, van Roon AH, Reijerink JC, van Vuuren AJ, Lansdorp-Vogelaar I, Habbema JD, Kuipers EJ, van Leerdam ME, van BM. Cost-effectiveness of one versus two sample faecal immunochemical testing for colorectal cancer screening. *Gut* 2013; 62 (5): 727-34.
- Gyrd-Hansen D, Sogaard J, Kronborg O. Analysis of screening data: colorectal cancer. *Int J Epidemiol* 1997; 26 (6): 1172-81.
- Hamza S, Dancourt V, Lejeune C, Bidan JM, Lepage C, Faivre J. Diagnostic yield of a one sample immunochemical test at different cut-off values in an organised screening programme for colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2013; 49 (12): 2727-33.
- Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, James PD, Mangham CM. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348 (9040): 1472-7.
- Hassan C, Benamouzig R, Spada C, Ponchon T, Zullo A, Saurin JC, Costamagna G. Cost effectiveness and projected national impact of colorectal cancer screening in France. *Endoscopy* 2011; 43 (9): 780-93.
- Haug U, Engel S, Verheyen F, Linder R. Estimating colorectal cancer treatment costs: a pragmatic approach exemplified by health insurance data from Germany. *PLoS One* 2014; 9 (2): e88407.

- Haug U, Hundt S, Brenner H. Quantitative immunochemical fecal occult blood testing for colorectal adenoma detection: evaluation in the target population of screening and comparison with qualitative tests. *Am J Gastroenterol* 2010; 105 (3): 682-90.
- Haug U, Knudsen AB, Kuntz KM. How should individuals with a false-positive fecal occult blood test for colorectal cancer be managed? A decision analysis. *Int J Cancer* 2012; 131 (9): 2094-102.
- Health Council of the Netherlands. A national colorectal cancer screening programme. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2009 2009; (13E):
- Hernandez V, Cubiella J, Gonzalez-Mao MC, Iglesias F, Rivera C, Iglesias MB, Cid L, Castro I, de CL, Vega P, Hermo JA, Macenlle R, Martinez-Turnes A, Martinez-Ares D, Estevez P, Cid E, Vidal MC, Lopez-Martinez A, Hijona E, Herreros-Villanueva M, Bujanda L, Rodriguez-Prada JI. Fecal immunochemical test accuracy in average-risk colorectal cancer screening. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (4): 1038-47.
- Herzog P, Holtermuller KH, Preiss J, Fischer J, Ewe K, Schreiber HJ, Berres M. Fecal blood loss in patients with colonic polyps: a comparison of measurements with 51chromium-labeled erythrocytes and with the Haemoccult test. *Gastroenterology* 1982; 83 (5): 957-62.
- Hoepffner N, Shastri YM, Hanisch E, Rosch W, Mossner J, Caspary WF, Stein J. Comparative evaluation of a new bedside faecal occult blood test in a prospective multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23 (1): 145-54.
- Hoffman RM, Steel S, Yee EF, Massie L, Schrader RM, Murata GH. Colorectal cancer screening adherence is higher with fecal immunochemical tests than guaiac-based fecal occult blood tests: a randomized, controlled trial. *Prev Med* 2010; 50 (5-6): 297-9.
- Hol L, Wilschut JA, van BM, van Vuuren AJ, van d, V, Reijerink JC, van der Togt AC, Kuipers EJ, Habbema JD, van Leerdam ME. Screening for colorectal cancer: random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood testing at different cut-off levels. *Br J Cancer* 2009; 100 (7): 1103-10.
- Huang Y, Li Q, Ge W, Cai S, Zhang S, Zheng S. Predictive power of quantitative and qualitative fecal immunochemical tests for hemoglobin in population screening for colorectal neoplasm. *Eur J Cancer Prev* 2014; 23 (1): 27-34.
- Hummel JM, Steuten LG, Groothuis-Oudshoorn CJ, Mulder N, Ijzerman MJ. Preferences for colorectal cancer screening techniques and intention to attend: a multi-criteria decision analysis. *Appl Health Econ Health Policy* 2013; 11 (5): 499-507.
- Hundt S, Haug U, Brenner H. Comparative evaluation of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal adenoma detection. *Ann Intern Med* 2009; 150 (3): 162-9.
- Kapidzic A, Grobbee EJ, Hol L, van Roon AH, van Vuuren AJ, Spijker W, Izelaar K, van BM, Kuipers EJ, van Leerdam ME. Attendance and yield over three rounds of population-based fecal immunochemical test screening. *Am J Gastroenterol* 2014; 109 (8): 1257-64.
- KBV-Kriterienkatalog. 2014
- Kraywinkel K, Bertz J, Laudi A, Wolf U. Epidemiologie und Früherkennung häufiger Krebserkrankungen in Deutschland. Robert Koch-Institut Berlin. *GBE kompakt* 2012; 3(4)
- Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O . Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996; 348 (9040): 1467-71.
- Kuipers EJ, Rosch T, Bretthauer M. Colorectal cancer screening--optimizing current strategies and new directions. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10 (3): 130-42.

- 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. *Endoscopy International Open* 2014; 02 (02): E96-E104.
- Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Brenner H. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening. *Epidemiol Rev* 2011; 33 (1): 88-100.
- Launois R, Le Moine JG, Uzzan B, Fiestas Navarrete LI, Benamouzig R. Systematic review and bivariate/HSROC random-effect meta-analysis of immunochemical and guaiac-based fecal occult blood tests for colorectal cancer screening. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26 (9): 978-89.
- Lee JK, Liles EG, Bent S, Levin TR, Corley DA. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 160 (3): 171.
- Leja M. FIT: comparison of adequately performed test proportion (Präsentation) WEO-FIT for Screening, San Diego 2012.
- Lejeune C, Le GK, Cottet V, Galimard C, Durand G, Dancourt V, Faivre J. The cost-effectiveness of immunochemical tests for colorectal cancer screening. *Dig Liver Dis* 2014; 46 (1): 76-81.
- Levi Z, Rozen P, Hazazi R, Vilkin A, Waked A, Maoz E, Birkenfeld S, Leshno M, Niv Y. A quantitative immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia. *Ann Intern Med* 2007; 146 (4): 244-55.
- Levy BT, Bay C, Xu Y, Daly JM, Bergus G, Dunkelberg J, Moss C. Test characteristics of faecal immunochemical tests (FIT) compared with optical colonoscopy. *J Med Screen* 2014; 21 (3): 133-43.
- Liao CS, Lin YM, Chang HC, Chen YH, Chong LW, Chen CH, Lin YS, Yang KC, Shih CH. Application of quantitative estimates of fecal hemoglobin concentration for risk prediction of colorectal neoplasia. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (45): 8366-72.
- Lieberman DA. Clinical practice. Screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 361 (12): 1179-87.
- Liles EG, Perrin N, Rosales AG, Feldstein AC, Smith DH, Mosen DM, Schneider JL. Change to FIT increased CRC screening rates: evaluation of a US screening outreach program. *Am J Manag Care* 2012; 18 (10): 588-95.
- Lipperheide K, Rieks S, Janatzek S. Immunologische Stuhltests. Gutachten zum Vergleich immunologischer Stuhltests mit Guajak-basierten Stuhltests in der Darmkrebsfrüherkennung (Version 1.2.). Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e V (MDS) 2014; [http://www.sindbad-mds.de/infomed/sindbad.nsf/0/c045b49df5a1831cc1257ceb0035f363/\\$FILE/MDS_GA_Stuhltests_2014.pdf](http://www.sindbad-mds.de/infomed/sindbad.nsf/0/c045b49df5a1831cc1257ceb0035f363/$FILE/MDS_GA_Stuhltests_2014.pdf), Zugriff am 05.10.2014.
- Lüthgens K, Maier A, Kampert I, Sieg A, Schmidt-Gayk H. Hemoglobin-Haptoglobin-Complex: A highly sensitive assay for the detection of fecal occult blood. *Clin Lab* 1998; 44 543-51.
- McDonald PJ, Strachan JA, Digby J, Steele RJ, Fraser CG. Faecal haemoglobin concentrations by gender and age: implications for population-based screening for colorectal cancer. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50 (5): 935-40.
- McNamara D, Leen R, Seng-Lee C, Shearer N, Crotty P, Neary P, Walsh P, Boran G, O'Morain C. Sustained participation, colonoscopy uptake and adenoma detection rates

- over two rounds of the Tallaght-Trinity College colorectal cancer screening programme with the faecal immunological test. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26 (12): 1415-21.
- Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, Wada R, Mitsushima T, Shiratori Y. A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population. *Gastroenterology* 2005; 129 (2): 422-8.
 - Mosen DM, Liles EG, Feldstein AC, Perrin N, Rosales AG, Keast E, Smith DH. Participant uptake of the fecal immunochemical test decreases with the two-sample regimen compared with one-sample FIT. *Eur J Cancer Prev* 2014; 23 (6): 516-23.
 - Möslein G. Evaluierung der statistischen Kennwerte verschiedener kommerziell erhältlicher Stuhltests. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 5 (3):
 - Nakama H, Kamijo N, Miyata K, Abdul Fattah AS, Zhang B, Uehara Y. Sensitivity and specificity of several immunochemical tests for colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 1998; 45 (23): 1579-82.
 - Neubauer G, Minartz C. Kosten und Nutzen der Darmkrebsprävention. *Der Onkologe* 2010; (10): 981-90.
 - NHS Cancer Screening Programmes. Four faecal occult blood test kits. Report for the NHS Cancer Screening Programmes. Sheffield (UK): Department of Health (DH) 2005;
 - Nicholson B, Thompson M, Price C, Heneghan C, Plüddemann A. Point of Care Faecal Occult Blood Testing. Birmingham (UK): NIHR Horizon Scanning Centre 2014; <http://www.oxford.dec.nihr.ac.uk/horizon-scanning/point-of-care-faecal-occult-blood-testing>, Zugriff am 05.11.2014.
 - Oort FA, van Turenhout ST, Coupe VM, van der Hulst RW, Wesdorp EI, Terhaar sive Droste JS, Larbi IB, Kanis SL, van HE, Bouman AA, Meijer GA, Mulder CJ. Double sampling of a faecal immunochemical test is not superior to single sampling for detection of colorectal neoplasia: a colonoscopy controlled prospective cohort study. *BMC Cancer* 2011; 11 434.
 - Orion Diagnostica. Wirtschaftlichkeitsberechnung (Präsentation). Orion Diagnostica 2014;
 - Ouyang DL, Chen JJ, Getzenberg RH, Schoen RE. Noninvasive testing for colorectal cancer: a review. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 (6): 1393-403.
 - Park DI, Ryu S, Kim YH, Lee SH, Lee CK, Eun CS, Han DS. Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol* 2010; 105 (9): 2017-25.
 - Park MJ, Choi KS, Lee YK, Jun JK, Lee HY. A comparison of qualitative and quantitative fecal immunochemical tests in the Korean national colorectal cancer screening program. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47 (4): 461-6.
 - Pepe MS, Alonzo TA. Comparing disease screening tests when true disease status is ascertained only for screen positives. *Biostatistics* 2001; 2 (3): 249-60.
 - Pox C, Aretz S, Bischoff SC, Graeven U, Hass M, Heussner P, Hohenberger W, Holstege A, Hubner J, Kolligs F, Kreis M, Lux P, Ockenga J, Porschen R, Post S, Rahner N, Reinacher-Schick A, Riemann JF, Sauer R, Sieg A, Scheppach W, Schmitt W, Schmoll HJ, Schulmann K, Tannapfel A, Schmiegel W. Kolorektales Karzinom (S3-Leitlinie, Version 1.0 - Juni 2013, AWMF-Registernummer: 021/007OL). *Z Gastroenterol* 2013; 51 (8): 753-854. ger
 - Primary Care Diagnostics. Kommentar zu den EU-Leitlinien. Europäische Leitlinien zur Qualitätssicherung für das Screening auf Darmkrebs und seine Diagnose. Krefeld (Ger): Beckman Coulter GmbH 2010;

- Rabeneck L, Rumble RB, Thompson F, Mills M, Oleschuk C, Whibley A, Messersmith H, Lewis N. Fecal immunochemical tests compared with guaiac fecal occult blood tests for population-based colorectal cancer screening. *Can J Gastroenterol* 2012; 26 (3): 131-47.
- Raginel T, Puvinel J, Ferrand O, Bouvier V, Levillain R, Ruiz A, Lantieri O, Launoy G, Guittet L. A population-based comparison of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 2013; 144 (5): 918-25.
- Rat der Europäischen Union. Empfehlung des Rates vom 2. Dezember 2003 zur Krebsfrüherkennung (2003/878/EG). *Amtsblatt der Europäischen Union* 2003; L 327/34 DE
- Regula J, Rupinski M, Kraszewska E, Polkowski M, Pachlewski J, Orłowska J, Nowacki MP, Butruk E. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 2006; 355 (18): 1863-72.
- Sabatino SA, Lawrence B, Elder R, Mercer SL, Wilson KM, DeVinney B, Melillo S, Carvalho M, Taplin S, Bastani R, Rimer BK, Vernon SW, Melvin CL, Taylor V, Fernandez M, Glanz K. Effectiveness of interventions to increase screening for breast, cervical, and colorectal cancers: nine updated systematic reviews for the guide to community preventive services. *Am J Prev Med* 2012; 43 (1): 97-118.
- Sawbridge D, Probert C. Population-based screening in colorectal cancer - current practice and future developments: faecal biomarkers review. *J Gastrointest Liver Dis* 2014; 23 (2): 195-202.
- Schreuders E. THIRD ROUND OF TWO-SAMPLE IMMUNOCHEMICAL FECAL OCCULT BLOOD TEST SCREENING IN THE NETHERLANDS (Abstract presented at the UEGW 2014). 2014; <http://uegw.congress-online.com/guest/ID5440aa54020dfa/AbstractView?ABSID=7047>, Zugriff am 05.11.2014.
- Schwartz F. Kolorektale Krebsfrüherkennung mittels Nachweis von okkultem Blut im Stuhl - Erste Ergebnisse. *Dtsch Ärzteblatt* 1979; 18 1223-8.
- Segnan N, Patnick J, von KL. European Commission: European Guidelines for Quality assurance in Colorectal Cancer Screening and Diagnosis (first edition). Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2010
- Segnan N, Senore C, Andreoni B, Arrighi A, Bisanti L, Cardelli A, Castiglione G, Crosta C, DiPlacido R, Ferrari A, Ferraris R, Ferrero F, Fracchia M, Gasperoni S, Malfitana G, Recchia S, Risio M, Rizzetto M, Saracco G, Spandre M, Turco D, Turco P, Zappa M. Randomized trial of different screening strategies for colorectal cancer: patient response and detection rates. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97 (5): 347-57.
- Sharp L, Tilson L, Whyte S, O'Ceilleachair A, Walsh C, Usher C, Tappenden P, Chilcott J, Staines A, Barry M, Comber H. Cost-effectiveness of population-based screening for colorectal cancer: a comparison of guaiac-based faecal occult blood testing, faecal immunochemical testing and flexible sigmoidoscopy. *Br J Cancer* 2012; 106 (5): 805-16.
- Sieg A, Thoms C, Luthgens K, John MR, Schmidt-Gayk H. Detection of colorectal neoplasms by the highly sensitive hemoglobin-haptoglobin complex in feces. *Int J Colorectal Dis* 1999; 14 (6): 267-71.
- Sieverding M, Mattered U, Ciccarello L, Haug U. Colonoscopy use in a country with a long-standing colorectal cancer screening programme: evidence from a large German survey. *Z Gastroenterol* 2010; 48 (12): 1351-7.
- Sinatra MA, St John DJ, Young GP. Interference of plant peroxidases with guaiac-based fecal occult blood tests is avoidable. *Clin Chem* 1999; 45 (1): 123-6.
- Soares-Weiser K, Burch J, Duffy S, St John J, Smith S, Westwood M, Kleijnen J. Diagnostic accuracy and cost-effectiveness of faecal occult blood test used in screening for colo-

rectal cancer: a systematic review. Centre for Reviews and Dissemination, University of York 2007; 1-221. http://www.york.ac.uk/inst/crd/CRD_Reports/crdreports36.pdf, Zugriff am 05.11.2014.

- Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Altersgruppen und Geschlecht. Online-Datenbank: Fortschreibung des Bevölkerungsstandes (Stand: 31 05 2012) 2012;
- Steele RJ, McDonald PJ, Digby J, Brownlee L, Strachan JA, Libby G, McClements PL, Birrell J, Carey FA, Diamant RH, Balsitis M, Fraser CG. Clinical outcomes using a faecal immunochemical test for haemoglobin as a first-line test in a national programme constrained by colonoscopy capacity. *United European Gastroenterol J* 2013; 1 (3): 198-205.
- Stegeman I, de Wijkerslooth TR, Stoop EM, van Leerdam ME, Dekker E, van BM, Kuipers EJ, Fockens P, Kraaijenhagen RA, Bossuyt PM. Combining risk factors with faecal immunochemical test outcome for selecting CRC screenees for colonoscopy. *Gut* 2014; 63 (3): 466-71.
- Švestka T, Krechler T, Bruha T. EXPERIENCE WITH THE QUIKREAD METHOD IN COLORECTAL CARCINOMA SCREENING. *Czech a Slov Gastroent a Hepatol* 2007; 61 ((Suppl 2)):
- Tannous B, Lee-Lewandrowski E, Sharples C, Brugge W, Bigatello L, Thompson T, Benzer T, Lewandrowski K. Comparison of conventional guaiac to four immunochemical methods for fecal occult blood testing: implications for clinical practice in hospital and out-patient settings. *Clin Chim Acta* 2009; 400 (1-2): 120-2.
- Tao S, Brenner H. Well adjusted qualitative immunochemical faecal occult blood tests could be a promising alternative for inexpensive, high-quality colorectal cancer screening. *Eur J Cancer Prev* 2013; 22 (4): 305-10.
- van Roon AH, Goede SL, van BM, van Vuuren AJ, Looman CW, Biermann K, Reijerink JC, Mannetje H, van der Togt AC, Habbema JD, van Leerdam ME, Kuipers EJ. Random comparison of repeated faecal immunochemical testing at different intervals for population-based colorectal cancer screening. *Gut* 2013; 62 (3): 409-15.
- van Roon AH, Hol L, van Vuuren AJ, Francke J, Ouwendijk M, Heijens A, Nagtzaam N, Reijerink JC, van der Togt AC, van BM, Kuipers EJ, van Leerdam ME. Are fecal immunochemical test characteristics influenced by sample return time? A population-based colorectal cancer screening trial. *Am J Gastroenterol* 2012; 107 (1): 99-107.
- van Roon AH, Wilschut JA, Hol L, van BM, Reijerink JC, 't MH, Kranenburg LJ, Biermann K, van Vuuren AJ, Francke J, van der Togt AC, Habbema DJ, van Leerdam ME, Kuipers EJ. Diagnostic yield improves with collection of 2 samples in fecal immunochemical test screening without affecting attendance. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9 (4): 333-9.
- Van Roosbroeck S., Hoeck S, Van HG. Population-based screening for colorectal cancer using an immunochemical faecal occult blood test: a comparison of two invitation strategies. *Cancer Epidemiol* 2012; 36 (5): e317-e324.
- van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P, van Krieken HH, Verbeek AL, Jansen JB, Dekker E. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008; 135 (1): 82-90.
- van Rossum LG, van Rijn AF, Verbeek AL, van Oijen MG, Laheij RJ, Fockens P, Jansen JB, Adang EM, Dekker E. Colorectal cancer screening comparing no screening, immunochemical and guaiac fecal occult blood tests: a cost-effectiveness analysis. *Int J Cancer* 2011; 128 (8): 1908-17.

- Vart G, Banzi R, Minozzi S. Comparing participation rates between immunochemical and guaiac faecal occult blood tests: a systematic review and meta-analysis. *Prev Med* 2012; 55 (2): 87-92.
- Ventura L, Mantellini P, Grazzini G, Castiglione G, Buzzoni C, Rubeca T, Sacchettini C, Paci E, Zappa M. The impact of immunochemical faecal occult blood testing on colorectal cancer incidence. *Dig Liver Dis* 2014; 46 (1): 82-6.
- Vogel T, Driemel C, Hauser A. Vergleich verschiedener Stuhltests zur Detektion von Neoplasien des Kolon. *Med Wochenschr* 2005; 130 872-7.
- von Euler-Chelpin M, Brasso K, Lynge E. Determinants of participation in colorectal cancer screening with faecal occult blood testing. *J Public Health (Oxf)* 2010; 32 (3): 395-405.
- von Karsa L., Patnick J, Segnan N, Atkin W, Halloran S, Lansdorp-Vogelaar I, Malila N, Minozzi S, Moss S, Quirke P, Steele RJ, Vieth M, Aabakken L, Altenhofen L, Ancelle-Park R, Antoljak N, Anttila A, Armaroli P, Arrossi S, Austoker J, Banzi R, Bellisario C, Blom J, Brenner H, Bretthauer M, Camargo CM, Costamagna G, Cuzick J, Dai M, Daniel J, Dekker E, Delicata N, Ducarroz S, Erfkamp H, Espinas JA, Faivre J, Faulds WL, Flugelman A, Frkovic-Grazio S, Geller B, Giordano L, Grazzini G, Green J, Hamashima C, Herrmann C, Hewitson P, Hoff G, Holten I, Jover R, Kaminski MF, Kuipers EJ, Kurtinaitis J, Lambert R, Launoy G, Lee W, Leicester R, Leja M, Lieberman D, Lignini T, Lucas E, Lynge E, Madai S, Marinho J, Maucec ZJ, Minoli G, Monk C, Morais A, Muwonge R, Nadel M, Neamtui L, Peris TM, Pignone M, Pox C, Primic-Zakelj M, Psaila J, Rabeneck L, Ransohoff D, Rasmussen M, Regula J, Ren J, Rennert G, Rey J, Riddell RH, Risio M, Rodrigues V, Saito H, Sauvaget C, Scharpantgen A, Schmiegel W, Senore C, Siddiqi M, Sighoko D, Smith R, Smith S, Suchanek S, Suonio E, Tong W, Tornberg S, Van CE, Vignatelli L, Villain P, Voti L, Watanabe H, Watson J, Winawer S, Young G, Zaksas V, Zappa M, Valori R. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. *Endoscopy* 2013; 45 (1): 51-9.
- Wilschut JA, Hol L, Dekker E, Jansen JB, van Leerdam ME, Lansdorp-Vogelaar I, Kuipers EJ, Habbema JD, van BM. Cost-effectiveness analysis of a quantitative immunochemical test for colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 2011; 141 (5): 1648-55.
- Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD, Woolf SH, Glick SN, Ganiats TG, Bond JH, Rosen L, Zapka JG, Olsen SJ, Giardiello FM, Sisk JE, Van AR, Brown-Davis C, Marciniak DA, Mayer RJ. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112 (2): 594-642.
- Wissenschaftlicher Informationsdienst. Wie empfindlich ist Haemoccult®? Krefeld (Ger): Beckman Coulter GmbH 2013;
- World Endoscopy Organization (WEO). WEO/OMED Colorectal Cancer Screening Meeting 2010. New Orleans (USA): WEO 2010; <http://worldendo.org/presentations-crc-2010.html>, Zugriff am 06.11.2014.
- World Endoscopy Organization Colorectal Cancer Screening Committee Expert Working Group - "Fit for Screening". Short Discussion Document No.2 - Reporting Units.
- World Endoscopy Organization Colorectal Cancer Screening Committee Expert Working Group - "Fit for Screening". Short Discussion Document No.3 - Stability of Hemoglobin. 2014; http://worldendo.org/assets/downloads/pdf/activities/weo_expert_working_group_fit_discussion_doc_no3_st.pdf, Zugriff am 05.11.2014.
- World Endoscopy Organization Colorectal Cancer Screening Committee Expert Working Group - "Fit for Screening". Short Discussion Document No.4 - Internal Quality Control & External Quality Assessment. 2014;

- World Endoscopy Organization Colorectal Cancer Screening Committee Expert Working Group - "Fit for Screening". Short Discussion Document No1 - FIT Standardisation. 2014
- Yabroff KR, Washington KS, Leader A, Neilson E, Mandelblatt J. Is the promise of cancer-screening programs being compromised? Quality of follow-up care after abnormal screening results. *Med Care Res Rev* 2003; 60 (3): 294-331.
- Young G. Screening for colorectal cancer - new evidence in the last 10 years. *Cancer Forum* 2014; 38 11-4. ¶
- Zavoral M, Suchanek S, Majek O, Fric P, Minarikova P, Minarik M, Seifert B, Dusek L. Colorectal cancer screening: 20 years of development and recent progress. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (14): 3825-34.
- Zavoral M, Suchanek S, Zavada F, Dusek L, Muzik J, Seifert B, Fric P. Colorectal cancer screening in Europe. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (47): 5907-15.
- Zhu MM, Xu XT, Nie F, Tong JL, Xiao SD, Ran ZH. Comparison of immunochemical and guaiac-based fecal occult blood test in screening and surveillance for advanced colorectal neoplasms: a meta-analysis. *J Dig Dis* 2010; 11 (3): 148-60.
- Zorzi M, Fedeli U, Schievano E, Bovo E, Guzzinati S, Baracco S, Fedato C, Saugo M, Dei Tos AP. Impact on colorectal cancer mortality of screening programmes based on the faecal immunochemical test. *Gut* 2014;
- Zubero MB, Arana-Arri E, Pijoan JI, Portillo I, Idigoras I, Lopez-Urrutia A, Samper A, Uranga B, Rodriguez C, Bujanda L. Population-based colorectal cancer screening: comparison of two fecal occult blood test. *Front Pharmacol* 2014; 4 175.

B-6.2 Ankündigung des Bewertungsverfahrens

In Analogie zum § 6 im 2. Kapitel der VerO, wonach der der G-BA im Bundesanzeiger und im Internet diejenigen Methoden oder Leistungen veröffentlicht, die nach Antrag gemäß § 4 Absatz 1 zur Bewertung anstehen, hat der G-BA auch die Bewertung des iFOBT-basierten Darmkrebscreening im Vergleich zum gFOBT-basierten Darmkrebscreening veröffentlicht.

Mit der Veröffentlichung wird insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen, sowie Spitzenorganisationen der Hersteller von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit geboten, durch Beantwortung eines Fragebogens eine erste Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand abzugeben.

Der Fragebogen und die eingegangenen Einschätzungen sind in einem gesonderten Dokument (Addendum I) abgebildet.

B-6.3 Gutachten zum Vergleich immunologischer Stuhltests mit Guajak-basierten Stuhltests in der Darmkrebsfrüherkennung

Das Gutachten des MDS zum Vergleich immunologischer Stuhltests mit Guajak-basierten Stuhltests in der Darmkrebsfrüherkennung Version 1.2, Stand: 28. Mai 2014 ist auf der Homepage „Sozialmedizinische Informationsdatenbank für Deutschland“ verfügbar:

[http://www.sindbad-mds.de/infomed/Sindbad.nsf/0/c045b49df5a1831cc1257ceb0035f363/\\$FILE/MDS_GA_Stuhltests_2014.pdf](http://www.sindbad-mds.de/infomed/Sindbad.nsf/0/c045b49df5a1831cc1257ceb0035f363/$FILE/MDS_GA_Stuhltests_2014.pdf), abgerufen am 04.05.2015.

B-6.4 Auswertungsbogen systematischer Review zur Diagnostischen Güte iFOBTs zur Erkennung von kolorektalen Karzinomen

<p>Lee et al. Accuracy of Fecal Immunochemical Tests for Colorectal Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med. 2014 February 4; 160(3): 171</p>	<p>1. Fragestellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnostische Güte von immunologischen Stuhltests (iFOBT) zur Erkennung von kolorektalen Karzinomen
	<p>2. Methodik</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systematischer Review mit Metaanalyse (Bericht nach STARD und PRISMA¹¹) • Einschluss von randomisiert-kontrollierten und Kohortenstudien • Population: Asymptomatische Erwachsene (mittleres Alter > 40 Jahre) • Test: Immunologische Stuhltests (iFOBT) • Referenzstandard: Koloskopie oder ≥ 2 Jahre Follow-Up • Endpunkt: kolorektales Karzinom • Suchzeitraum: bis August 2013, Suchstrategie beschrieben • Qualitätsbewertung mit QUADAS-2¹² • Berechnung für gepoolte Werte und Umgang mit Heterogenität beschrieben

¹¹ STARD: Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies;

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

¹² QUADAS-2: Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies- 2

	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • 19 Studien eingeschlossen (N von 80 bis 27860), Flowchart mit Ausschlussgründen enthalten • 12 Studien mit Koloskopie als Referenz für alle Teilnehmer, 7 Studien mit Koloskopie für testpositive und Follow-Up für testnegative Teilnehmer • Mittleres Alter 45 bis 63 Jahre • 8 verschiedene iFOBT • Biasrisiko insbesondere bei Studien ohne Koloskopie für testnegative Teilnehmer und bei fehlender Verblindung für iFOBT-Ergebnisse bei Erhebung des Referenzstandards • Gepoolte Sensitivität: 0,79 (95% KI: 0,69-0,86) Gepoolte Spezifität: 0,94 (95% KI: 0,92-0,95) • Sensitivität und Spezifität sehr ähnlich, unabhängig von der Anzahl der Proben (1, 2 oder 3) • Sensitivität und Spezifität verschiedener iFOBT ähnlich, aber wenige direkte Vergleiche • Sensitivität und Spezifität vor allem abhängig vom gewählten Cut-Off für Positivität • Bei Cut-Off <20µg/g (Positivitätsrate 5%-14%): Gepoolte Sensitivität: 0,89 (0,80-0,95) Gepoolte Spezifität: 0,91 (0,89-0,93) <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p><i>Fecal immunochemical tests [FIT] are moderately sensitive, are highly specific, and have high overall diagnostic accuracy for detecting CRC [colorectal cancer]. Diagnostic performance of FITs depends on the cutoff value for a positive test result.</i></p>
--	---

C Stellungnahmeverfahren vor abschließender Entscheidung des G-BA

C-1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

C-1.1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen

Der UA MB hat in seiner Sitzung am 24. September 2015 folgende Institutionen/Organisationen, denen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerfO für dieses Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu erteilen war:

- Feststellung zur Beteiligung der Bundesärztekammer gemäß § 91 Abs. 5 SGB V
- Feststellung zur Beteiligung der Bundesbeauftragten für den Datenschutz und die Informationsfreiheit (BfDI) gemäß § 91 Abs. 5a SGB V
- Feststellung zur Beteiligung des Verband der Privaten Krankenversicherung gemäß § 25a Abs. 2 S. 5
- Feststellung der Einschlägigkeit der in Kapitel C-1.4 genannten Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V.
- Feststellung der Betroffenheit der Medizinproduktehersteller
- Feststellung zur Beteiligung der Spitzenorganisationen der MP-Hersteller gemäß § 92 Abs. 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V

C-1.2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens

Der UA MB beschloss in seiner Sitzung am 24. September 2015 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens. Die Unterlagen wurden den Stellungnahmeberechtigten am 28. September 2015 übermittelt. Es wurde Gelegenheit für die Abgabe von schriftlichen Stellungnahmen innerhalb von 4 Wochen nach Übermittlung der Unterlagen gegeben.

C-1.3 Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer

Die Stellungnahmeberechtigten wurden darauf hingewiesen,

- dass die übersandten Unterlagen vertraulich behandelt werden müssen und ihre Stellungnahmen nach Abschluss der Beratungen vom G-BA veröffentlicht werden können und
- dass jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen, soweit er eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben ist.

C-1.4 Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen

Von folgenden stellungnahmeberechtigten Organisationen wurden schriftliche Stellungnahmen vorgelegt (in der Reihenfolge ihres Eingangs):

concile GmbH	30. September 2015
Orion Diagnostica Oy	16. Oktober 2015
R-Biopharm AG	21. Oktober 2015
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	22. Oktober 2015
CARE diagnostica Produktins- und Vertriebsgesellschaft m.b.H.	22. Oktober 2015
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	22. Oktober 2015
Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi)	25. Oktober 2015
Mast Diagnostica GmbH	26. Oktober 2015
VDGH - Verband der Diagnostica-Industrie e. V.	26. Oktober 2015
ScheBo Biotech AG	26. Oktober 2015
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	26. Oktober 2015
Bundesärztekammer (BÄK)	26. Oktober 2015

Von folgenden nicht stellungnahmeberechtigten Organisationen wurden schriftliche Stellungnahmen vorgelegt:

Stiftung LebensBlicke Früherkennung Darmkrebs	24. Oktober 2015
---	------------------

C-1.5 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Neben dem nachgenannten Beschlussentwurf wurden den Stellungnehmern die Tragenden Gründe und die Zusammenfassende Dokumentation (Stand: 29.10.2015) übermittelt.

C-1.5.1 Beschlussentwurf

Beschlussentwurf **Gemeinsamer Bundesausschuss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs- Richtlinie: Bewertung eines iFOBT-basierten Darmkrebsscreenings im Vergleich zu einem gFOBT-basierten Darmkrebsscreening

Vom **T. Monat 2015**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am **T. Monat 2015** beschlossen, die Richtlinie über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungs-Richtlinie) in der Fassung vom **18. Juni 2009** (BAnz 2009, Nr. 148a vom 2. Oktober 2009), zuletzt geändert am **T. Monat JJJJ** (BAnz AT TT.MM.JJJJ V [Veröffentlichungsnummer]), wie folgt zu ändern:

I. Die Krebsfrüherkennungs-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Juni 2009 (BAnz. Nr. 148a vom 2. Oktober 2009) wird wie folgt geändert:

1. § 38 wird wie folgt geändert:
 - a. Absatz 3 wird aufgehoben.
 - b. Der bisherige Absatz 4 wird Absatz 3.

2. § 39 wird wie folgt gefasst:

„Durchführung des Tests auf occultes Blut im Stuhl

(1) Es wird eine Stuhlprobe mit einem quantitativen Immunologischen Test (i-FOBT) untersucht. Hierfür dürfen nur Tests verwendet werden, die folgende Kriterien erfüllen:

- Mit der Untersuchung von nur einer Stuhlprobe werden für die Detektion von kolorektalen Karzinomen oder fortgeschrittene Adenomen eine Sensitivität von mindestens 25% und eine Spezifität von mindestens 90% erreicht. Dabei darf der Anteil an positiven i-FOBT Befunden nicht über 10% liegen.
- Das Stuhlprobenentnahmesystem muss eine verständliche Anleitung beinhalten.
- Das Stuhlprobenentnahmesystem muss eine einfache und hygienische Stuhlaufnahme sowie die Überführung einer definierten Stuhlmengen in ein spezielles Probenpuffersystem sicherstellen und Stabilisierung der Probe über mindestens 3 Tage bei Raumtemperatur gewährleisten.

Die Erfüllung der in Satz 3 genannten Kriterien muss mit mindestens einer aussagekräftigen Studie nachgewiesen sein, in der die Koloskope als Referenzverfahren angewendet wurde.

Position 1:

(2) Der Test auf occultes Blut im Stuhl darf nur von Ärztinnen und Ärzten durchgeführt werden, die eine Genehmigung gemäß der Vereinbarung zu den Laboratoriumsuntersuchungen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur Ausführung und Abrechnung von Leistungen nach den Gebührenordnungspositionen des Abschnitts

32.3 (Stand: 1.1.2015) und entsprechenden laboratoriumsmedizinischen Leistungen des Abschnitts 1.7 des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) besitzen. Auf die Vorgaben in § 4a Medizinprodukte-Betreiberverordnung, welcher die Etablierung eines Qualitätssicherungssystems sowie die Teilnahme an externen Qualitätssicherungsmaßnahmen (Ringversuche) fordert, wird hingewiesen.

Position 2:

(2) Der Test auf occultes Blut im Stuhl darf nur von Ärztinnen und Ärzten durchgeführt werden, die eine Genehmigung gemäß der Vereinbarung zu den Laboratoriumsuntersuchungen nach § 135 Abs.2 SGB V zur Ausführung und Abrechnung von Leistungen nach den Gebührenordnungspositionen des Abschnitts 32.3 und entsprechenden laboratoriumsmedizinischen Leistungen des Abschnitts 1.7 des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) besitzen (Stand:01.01.2015). Die Ärztin oder der Arzt muss entsprechend den Vorgaben in § 4a der Medizinprodukte-Betreiberverordnung ein System der Qualitätssicherung etabliert haben und sich regelmäßig an geeigneten externen Qualitätssicherungsmaßnahmen für den gemäß dieser Richtlinie eingesetzten Test beteiligen.

Position 1:

(3) Die Stuhlprobe soll unmittelbar nach Eingang im Labor untersucht werden. Das Labor teilt dem Einsender der Stuhlprobe umgehend nach Auswertung das Ergebnis mit.

Position 2:

(3) Die Stuhlprobe soll unmittelbar nach Eingang im Labor untersucht werden. Die Untersuchung und Dokumentation erfolgt mittels vollautomatisierten Hochdurchsatzverfahren. Das Labor teilt dem Einsender der Stuhlprobe umgehend nach Auswertung das Ergebnis mit.

(4) Aus den Ergebnissen der Tests werden von den Laboren Jahresberichte erstellt, die bis zum 31.03. des jeweiligen folgenden Jahres bei der zuständigen Kassenärztlichen Vereinigungen vorgelegt werden müssen. Diese Berichte umfassen folgende Angaben:

- verwendete Tests (Produktnamen, Produktcharge, Schwellenwerte und ggf. Herstellererklärungen)
- Gesamtzahl der untersuchten Proben
- Gesamtzahl der positiven Proben
- Gesamtzahl der nicht verwertbaren Proben
- Ergebnisse der externen Qualitätssicherungsmaßnahmen (z. B. im Rahmen von noch zu etablierenden Ringversuchen)

Position 1:

(5) Die Jahresberichte werden differenziert nach den verwendeten Tests und der Testcharge aggregiert und auf Anfrage der vom G-BA bestimmten Stelle zur Beurteilung des Anteils an positiven iFOBT und des Anteils an verwertbaren iFOBT zur Verfügung gestellt.

Position 2:

(5) Die vollständige Dokumentation nach Absatz 4 und der Nachweis über die erfolgreiche Teilnahme an den externen Qualitätssicherungsmaßnahmen ist Voraussetzung für die Abrechnung des Tests auf occultes Blut im Stuhl. Die Dokumentation wird von den Kassenärztlichen Vereinigungen einrichtungspseudonymisiert einer vom G-BA beauftragten Stelle zur Auswertung und Bearbeitung

insbesondere folgender Fragestellungen zur Verfügung gestellt:

- Werden Tests verwendet, die in mindestens einer aussagekräftigen Studie die unter Abs. 1 genannten Kriterien erfüllen?
- Gibt es Unterschiede hinsichtlich des Anteils an positiven Proben bei gleichem Schwellenwert und gleichem Test?
- Wie verändert sich der Anteil an positiven Proben, wenn bei gleichem Test unterschiedliche Schwellenwerte verwendet werden?
- Wie hoch ist der Anteil an nicht verwertbaren Tests an der Gesamtzahl der untersuchten Proben?

(6) Ärztinnen und Ärzte, die Krebsfrüherkennungsuntersuchungen oder Gesundheitsuntersuchungen durchführen, geben den Test aus und veranlassen nach Rückgabe des Tests spätestens am darauf folgenden Werktag die Untersuchung in einem Labor gemäß Absatz 2.

(7) Die Versicherten sollen bei der Ausgabe der Tests verständlich darauf hingewiesen werden, dass sie die Probe spätestens am Tag nach der Abnahme beim ausgebenden Arzt abgeben. Außerdem sollen sie die Abnahme so planen, dass nach Abgabe beim Arzt noch mindestens zwei Werktage für die Weitergabe und die Untersuchung der Probe zur Verfügung stehen.

(8) Bei einem positiven Befund informiert der ausgebende Arzt oder die ausgebende Ärztin den Versicherten oder die Versicherte umgehend nach Vorliegen des Untersuchungsbefundes darüber, dass ein positiver iFOBT durch eine Koloskopie abgeklärt werden sollte. Negative Ergebnisse werden nur auf ausdrücklichen Wunsch des Versicherten mitgeteilt.

3. In der Anlage III wird das „Merkblatt zur Darmkrebsfrüherkennung“ aufgehoben.

II. Die Änderungen der Richtlinie treten sechs Monate nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den **T. Monat 2015**

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

C-1.6 Schriftliche Stellungnahmen

Die schriftlichen Stellungnahmen sind im Addendum II zur ZD abgebildet

C-1.6.1 Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen

Der Inhalt der schriftlichen Stellungnahmen wurde in tabellarischer Form zusammengefasst (siehe nachfolgende Tabelle).

C-1.6.2 § 39 Absatz 1 KFE-RL- Test und Testkriterien

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
1	Orion Diagnostica Oy	<ul style="list-style-type: none"> ALLE iFOBT Tests (Labor und POC Tests), die die Kriterien nach Absatz (1) erfüllen, dürfen angewendet werden. Die Tests müssen die Qualitätssicherungs-Kriterien gemäß den Richtlinien der Bundesärztekammer erfüllen 	<p>In diesem Absatz geht es hauptsächlich um die Qualitätsanforderungen an einen iFOBT Test und damit um die Erreichung des oben definierten Unterziel 1 (Eine qualitative Optimierung der stuhltestbasierten Darmkrebsvorsorge).</p> <p>Entscheidend für die Erreichung von Unterziel 1 ist, dass: für dezentral durchgeführte POC Tests die gleichen Qualitätskriterien an den Test gestellt werden wie für zentralisierte Labortests; die etablierten Qualitätssicherungskriterien der Richtlinien der Bundesärztekammer erfüllt werden.</p> <p>Die folgenden von Ihnen angeführten Vorteile quantitativer Tests mit zentraler Laborauswertung (siehe: Tragende Gründe Anlage 2 S.13,14) können ebenfalls von dem dezentral einsetzbaren quantitativen iFOBT Test auf dem QuikRead go System ohne jeglichen Qualitätsverlust geleistet werden:</p> <p>„hohes Maß an Standardisierung und Qualitätssicherung (z. B. Ringversuche)“</p> <p><u>Standardisierung.</u></p> <p>Testdurchführung ist auch von medizinischem Fachpersonal ohne Laborausbildung problemlos und ohne Ein-</p>	<p>Hersteller gibt an, auch iFOBTs, die in der Arztpraxis ausgewertet werden, würden die gleichen Qualitätsvorgaben, wie die Tests mit zentraler Laborauswertung erfüllen.</p> <p>Ablesefehler würden durch eine automatisierte Auswertung vermieden.</p> <p>Als Vergleichsmöglichkeit und standardisierte Einheit würden die die Ergebnisse in µg/g Stuhl ausgegeben. Ab aktuell 15µg/g Stuhl könne der Wert quantitativ angezeigt werden.</p> <p>Bezogen auf die Qualitätssicherung: BÄK würden Vorgaben gelten, wenn nötig ggf. auch Ringversuche.</p> <p>Eine dezentrale Auswertung von i-FOBTs in der Arztpraxis könnte ggf. die Rücklaufquote der ausgegebenen Tests erhöhen. Der Versand der Tests zur Auswertung an ein Zentrallabor würde entfallen und damit die Notwendigkeit der Testrückgabe durch die Versicherten auf die erste Wochenhälfte. Zudem würde sich dieses Verfahren wohl positiv auf die Arzt-Patientenbindung auswirken.</p> <p>Für eine Auswertung der iFOBTs in Zentrallabo-</p>

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
			<p>fluss auf die Werte möglich</p> <p>Ablesefehler werden durch eine automatisierte Auswertung vermieden</p> <p>Als Vergleichsmöglichkeit und standardisierte Einheit werden die Ergebnisse in µg/g Stuhl ausgegeben</p> <p>Wie bereits in der Stellungnahme des quantitativen Laboranbieters Mast Diagnostika gefordert, misst das QuikRead go System über ein immunturbidimetrisches Verfahren und ist damit auf dem technischen Stand von Laboranalysen.</p> <p><u>Qualitätssicherung</u> Durch die Richtlinien der Bundesärztekammer (RiliBÄK) besteht ein seit Jahren etablierter Standard für die Qualitätssicherung in der zentralen und dezentralen Diagnostik. Diese Standards zur Qualitätssicherung schreiben regelmäßige optische (täglich) und nasschemische Kontrollen (wöchentlich) vor und beziehen wenn nötig auch Ringversuche mit ein. Diese Richtlinie findet seit Jahren für die Qualitätssicherung ähnlich kritischer dezentraler Diagnostikbereiche (z.B. Einstellung von Marcumar Patienten, Myokardinfarkte, Diagnose von Herzinsuffizienzen etc.) erfolgreich Anwendung</p> <p>„automatisierte Auswertung mittels Hochdurchsatzverfahren (quantitatives Messergebnis, ng Hb/g Stuhl) ist zuverlässiger und möglicherweise auch kostengünstiger“ mit QuikRead go existiert ein POC Einzeldurchsatzverfahren, das quantitative Messergebnisse in µg/g Stuhl auf gleichem Kostenniveau wie die Firma Mast Diagnostika mit</p>	<p>ren spricht, wie auch schon in den TrGr ausgeführt, dass international für ein Screeningprogramm ein (automatisierter) quantitativer iFOBT empfohlen wird (vgl. Europäische Leitlinie). Mit quantitativen iFOBT bessere Möglichkeiten der Steuerung und Qualitätssicherung in einem organisierten Darmkrebsscreening (vgl. Kapitel B 3.3.4 der Zusammenfassenden Dokumentation) bestehen. Zudem wurden quantitative Tests in den letzten Jahren hinsichtlich der Probenstabilität weiterentwickelt (vgl. Literatur zu den ersten Einschätzungen z. B. GMEC 2013), so dass ein Probenversand ohne Kühlung möglich ist.</p> <p><u>GKV/ PatV:</u> Die Vorteile für eine Testauswertung in Zentrallabors überwiegen. Die externen Qualitätssicherungsmaßnahmen der BÄK gelten nicht für Point of care (POC) Test.</p> <p>Der Test auf occultes Blut im Stuhl sollte nur von Ärztinnen und Ärzten durchgeführt werden, die eine Genehmigung gemäß der Vereinbarung zu den Laboratoriumsuntersuchungen nach §135 Abs.2 SGB V zur Ausführung und Abrechnung von Leistungen nach den Gebührenverordnungspositionen des Abschnitts 1.7 des EBM besitzen. Eine Richtlinienänderung ergibt sich daraus nicht.</p> <p><u>KBV:</u> Die Einwände der Stellungnehmer sind nachvollziehbar. Auch vor dem Hintergrund der Aussage der BÄK, dass die Etablierung von Ringversuchen schätzungsweise 2-3 Jahre in An-</p>

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
			<p>Hochdurchsatzverfahren anbietet. Die angewendete Messmethode ist Immunturbidimetrie.</p> <p>„automatisierte und zentrale Dokumentation der Ergebnisse (z. B. Positivitätsrate)“ Die Ergebnisse des QuikRead go können entweder durch die Anbindung über die integrierte POCT1a Schnittstelle oder über den Download via USB Stick ausgewertet werden. Die Generierung von Berichten ist somit ebenfalls in der dezentralen Auswertung einfach möglich. Inwiefern diese Dokumentationspflicht jedoch förderlich für Unterziel 2 (Sicherung und ggf. Steigerung der Teilnahmeraten an der Darmkrebsvorsorge) ist, bleibt sowohl im zentralen als auch im dezentralen Modell offen. Die Fragestellung aus Ihrer Vor- und Nachteilsabwägung aus Anlage 2 ist daher berechtigt: Können die Positivitätsraten nicht einfach über die Anzahl der durchgeführten Koloskopien ausgewertet werden, wenn in den Koloskopie-Berichten der immunologische Stuhltest mit aufgenommen wird?</p> <p>„Steuerungsmöglichkeiten durch Einstellung des Schwellenwertes“</p> <p>„Möglichkeit eines risikoadaptierten Schwellenwertes (z.B. Alter; Geschlecht)“ Je nach Vorgabe kann der quantitative iFOBT Test auf QuikRead go ebenfalls mit niedrigeren Schwellenwerten versehen werden und ab geringsten Blutmengen die Ausgabe der Werte quantitativ anzeigen (aktuell 15µg/g Stuhl). Hier möchten wir jedoch anmerken, dass eine klare medizinische Leitlinie (gerne auch von unabhängiger Stelle) unerlässlich für den niedergelassenen wie auch den Laborarzt ist. Bei Fehlen einer solchen</p>	<p>spruch nehmen wird, gelten für den POC und den in Zentrallaboren ausgewerteten iFOBT gleichwertige QS Maßnahmen. Aufgrund der Tatsache, dass diese Maßnahmen für POC Tests gut umsetzbar sind, überwiegen die Vorteile eines niederschweligen Zugangs, des Wegfalls der Transportzeit mit der besseren Prä-Analytik, der besseren Einbindung in die Arzt-Patienten-Interaktion und die Minimierung der psychosozialen Belastungen gegenüber den Vorteilen zentralisierter Verfahren.</p>

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
			<p>Leitlinie wird es auch unter Anwendung der Labormethode zu einer unterschiedlichen Anwendungspraxis im Feld kommen. Zu den immunologischen Stuhltests gibt es mittlerweile vielfältige Studien¹³, die als Anhaltspunkt für die Entwicklung einer klaren Cut-Off Guideline führen sollten. Ein weiterer Qualitätsgesichtspunkt von Point-of-Care Tests gemäß ihrer Tabelle in Anlage 2 ist: „Kein Probenversand“ Durch die Auswertung des Testes innerhalb der Arztpraxis entfällt der Versand der Patientenprobe an das Labor. Der Faktor Zeit, der hierbei eine Rolle spielt muss ganz klar zugunsten des dezentralen Ansatzes gewertet werden, da die heutigen Abnahmesysteme ebenfalls bei Raumtemperatur gelagert den Anforderungen aus Absatz 1 (3 Tage) gerecht werden, jedoch die Transportzeit entfällt und es in der Praxis zu geringeren Zeiträumen zwischen Probensammlung, -annahme und -analyse kommt. Dies wiederum zahlt auf die präanalytische Sicherheit des dezentralen Ansatzes ein.¹⁴</p> <p>Wir sprechen uns entschieden gegen die Einschränkung der iFOBT Auswertung ausschließlich im Labor aus. Wir haben aufgezeigt, dass eine quantitative iFOBT Point-of-Care Diagnostik dezentral ohne Qualitätsverlust möglich ist. Deshalb fordern wir nachdrücklich die Zulassung eines dezentralen Ansatzes durch die Aufnahme des quantitativen iFOBT POC Testes in das allgemeine Kapitel der Gebührenordnungsposition (32.2).</p>	

¹³ Siehe Literaturverzeichnis

¹⁴ Gemäß Darlegung der Stiftung Lebensblicke ist der geschätzte Hämoglobinabfall ca. 6% pro Tag bei Raumtemperatur und sollte die Testauswertung nach Möglichkeit innerhalb von 24 (maximal 48 Stunden) nach Probenentnahme erfolgen.

C STELLUNGNAHMEVERFAHREN VOR ABSCHLIEßENDER ENTSCHEIDUNG DES G-BA

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
2	R-Biopharm AG	Seite 1, „Die Erfüllung der in Satz 3 genannten Kriterien ...“: Bezug zu Satz 3 muss klar genannt werden	Die aktuell vorliegende Formulierung ermöglicht keinen Bezug auf den oben genannten Text. Auch ist nicht klar, ob die Forderung nach Studien sich auf den Text hinter dem ersten Spiegelstrich (geforderte Sensitivitäten und Spezifitäten) oder (auch) auf den Text hinter dem 3. Spiegelstrich (Stabilisierung der Probe über mindestens 3 Tage bei RT) bezieht.	Der Hinweis ist korrekt und der Verweis ist anzupassen und müsste lauten: „Die Erfüllung der in Satz 1 bis 3 genannten Kriterien“ Die Richtlinie wird entsprechend angepasst.
3	DGEpi	(1) Es wird eine Stuhlprobe mit einem quantitativen immunologischen Test (i-FOBT) untersucht	Die DGEpi begrüßt die Entscheidung, dass ausschließlich quantitative (und keine qualitativen) iFOBTs verwendet werden sollen – insbesondere unter dem Aspekt der Qualitätssicherung.	Die positiven Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
4	DEGAM		1. Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin begrüßt die beabsichtigte Umstellung vom gFOBT auf den laborbasierten quantitativen iFOBT. 2. Die DEGAM begrüßt insbesondere, dass qualitative bzw. Point of Care iFOBTs nicht zugelassen werden sollen. Dies hätte – abgesehen von den schlechteren Testeigenschaften der POC-Tests –auch die Evaluationsmöglichkeiten für das Screeningprogramm drastisch eingeschränkt.	Die positiven Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
5	Mast Diagnostica GmbH	(1) Testkriterien: Sensitivität (kombinierter Endpunkt von mindestens 25% für die Detektion von kolorektalen Karzinomen oder fortgeschrittenen Karzinomen) bei	Die vorgeschlagenen Testkriterien sind erfüllbar, eine niederländische Studie (de Wijkerslooth et al; Am J Gastroenterol 2012; 107: 1570-1578) weist sogar deutlich bessere Resultate auf: 33% Sensitivität bei einer Spezifität von 96% und Positivitätsrate von 7% bei einem Cut-off von 75ng Hb/mL bzw.	Die positiven Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
6		<p>einer Spezifität von mind. 90% und Positivitätsrate von max. 10%)</p> <p>(1) Probenstabilität min-</p>	<p>15µg /g (OC-Sensor).</p> <p>In derselben Studie werden bei Verwendung desselben Tests und eines Cut-offs von 50 ng/mL (10µg/g) eine Sensitivität von 38% und 93%ige Spezifität verbunden mit einer Positivitätsrate von 10% erreicht, was somit ebenfalls noch die vorgeschlagenen Testkriterien erfüllen würde.</p> <p>Weiterhin sollte bedacht werden, dass das klinische Outcome hinsichtlich Sensitivität, Spezifität und Positivitätsrate nicht nur vom verwendeten Test und Cut-off abhängig sind, sondern auch von der Inzidenz. Somit haben Faktoren wie Alter, Geschlecht der Screeningteilnehmer und Anzahl der Screeningrunden (bzw. Screeninghistorie) einen unmittelbaren Einfluss auf diese Parameter.</p> <p>Die vorgeschlagenen Testkriterien geben somit Mindestanforderungen hinsichtlich der geforderten Sensitivität, Spezifität und Positivitätsrate an und stellen für die Einführung der immunologischen Stuhltests im Zuge eines opportunistischen Screenings eine gute Lösung dar. Ein exakt definiertes bzw. einheitliches und vergleichbares klinisches Outcome, wie es für ein zentrales organisiertes Screening wünschenswert ist, ist damit allerdings nicht möglich. Allerdings bilden die so erhobenen und gut dokumentierten Daten eine hervorragende Basis für die Überprüfung und Konkretisierung der Testkriterien bei der geplanten Einführung eines organisierten Darmkrebscreenings in Deutschland.</p> <p>Dieses Kriterium ist eher konservativ gewählt, da mittler-</p>	<p>Wie in den TrGr bereits ausgeführt, sind die Beratungen zur Etablierung eines organisierten Darmkrebsfrüherkennungsprogramms noch nicht abgeschlossen.</p> <p>Der G-BA nimmt die Aussage zur Kenntnis, dass</p>

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
		destens 3 Tage bei Raumtemperatur	weile viele Testsysteme auch noch bei 7 Tagen RT stabil sind. Für die Durchführung eines raschen und sicheren Probenversands vom Patienten über Arzt an das Labor sollte jedoch eine 3-tägige Retourfrist angestrebt werden.	mittlerweile viele Testsysteme auch noch bei 7 Tagen Raumtemperatur stabil sind.
7	VDGH	<p>Vorschlag zu §39 Krebsfrüherkennungs-Richtlinie:</p> <p>(1) Es wird eine Stuhlprobe mit einem quantitativen oder qualitativen Labortest untersucht. Hierfür dürfen nur Tests verwendet werden, die folgende Kriterien erfüllen: [...]</p> <p>Zu 2.2.1.2 der Tragen-Gründe: Ausschluss von unit-use Reagenzien (POCT)</p>	<p>Der Ausschluss von Point-of-Care Tests aus dem Screening ist mit den vorgelegten Argumenten nicht zu begründen: POCT Tests können den voreingestellten Cut-off dahingehend ändern, dass die G-BA Spezifikationen erfüllt werden. Sie sind damit in dieser Hinsicht gegenüber anderen Tests ebenbürtig.</p> <p>Richtig ist, dass die RiLi BÄK eine Ausnahme der Ringversuchspflicht für unit-use Reagenzien vorsieht. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass die Ringversuche schlicht auf POCT (-Geräte) nicht anwendbar sind. Die POCT (-Geräte) besitzen jedoch alle sog. „Onboards“, d.h. integrierte Kontrollen, mit denen die Qualität kontinuierlich überwacht wird. POC-Tests sind daher qualitativ gleichwertig über eine interne Qualitätssicherung abgesichert.</p> <p>Für die gleichberechtigte Anwendung von POC-Tests im Screening spricht auch die Tatsache, dass diese vom Hausarzt und hausärztlich tätigen Internisten in der eigenen Praxis eingesetzt werden können. Da der G-BA ausdrücklich erwähnt, dass die Steigerung der Teilnehmerrate bei Männern nur dadurch möglich ist, wenn Hausärzte und hausärztlich tätige Internisten eingebunden werden, muss diesen die Möglichkeit der Testdurchführung in den eigenen Praxisräumen eingeräumt werden. Auch fällt kein weiterer Arztbesuch zur Abgabe der Probe an, was die Teilnahmebereitschaft zusätzlich erhöhen könnte. Gleich-</p>	Vgl. Stellungnahme zur Nr. 1

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
8		<p>Ergänzung zu den Ausführungen zu 2.2.1.2 der Tragenden Gründen/Vorschlag zu Änderung in §39 Krebsfrüherkennungs-Richtlinie:</p> <p>(1) Es wird eine Stuhlprobe mit einem quantitativen oder qualitativen Labortest untersucht. Hierfür dürfen nur Tests verwendet werden, die folgende Kriterien erfüllen: [...]</p>	<p>ches gilt für die sofortige Kommunikation des Testergebnisses, was psycho-soziale Belastungen minimieren könnte.</p> <p>Eine Beschränkung der eingesetzten Testverfahren auf eine quantitative Methode in Verbindung mit einem Hochdurchsatzverfahren und dem damit einhergehenden Ausschluss qualitativer Tests ist nicht nachvollziehbar.</p> <p>Stellvertretend für die verschiedenen qualitativen Testmethoden fügen wir zwei POCT Beispiele eines VDPH Mitgliedunternehmens bei, die – wie eine Vielzahl der auf dem Markt verfügbaren qualitativen Testmethoden – die geforderten Spezifikationen in Relation zum Goldstandard (Koloskopie) bereits erfüllen:</p> <p>Beispiel 1 – Testgüte im Vergleich zur Koloskopie:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Relative Sensitivität von 68% b. Relative Spezifität von 99%¹ <p>Beispiel 2 - Testgüte im Vergleich zur Koloskopie:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Relative Sensitivität von 55.01 – 72.7 % b. Relative Spezifität von 93.55 - 100%² <p>Zum Nachweis sind die technischen Dokumentationen der Beispiele als Anlagen 1a (Technische Dokumentation zu Beispiel 1, siehe, S. 11) und 1b (Nachweis der Spezifikationen zu Beispiel 2) beigefügt. Weitere Beispiele qualitativer Testmethoden, die die Anforderungen erfüllen, können beim VDPH angefordert werden.</p>	Vgl. Stellungnahme zur Nr. 1

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
9	DGVS	<p>§39 (1) Die Einführung des i-FOBT ist zu begrüßen. Die festgelegten Kriterien bzgl. Sensitivität, Spezifität und Anteil positiver i-FOBT Befunden sind nachvollziehbar.</p> <p>Kritisch zu sehen ist die Beschränkung auf quantitative Tests. Es wird vorzuschlagen, die unter (1) aufgeführten Kriterien zu belassen ohne Festlegung auf ein Verfahren.</p> <p>Entsprechend müssten (2-6) überarbeitet werden.</p>	<p>Wie unter B-3.3.4 aufgeführt ist die Testgüte von quantitativen und qualitativen iFOBT unter Studienbedingungen als gleichwertig zu werten. Derzeit werden im ambulanten Sektor beide Testverfahren eingesetzt. Der aufgeführte Vorteil des qualitativen Tests einer besseren Arzt-Patienteninteraktion sowie die „größere“ Rolle des niedergelassenen Arztes bei Einsatz dieses Verfahrens sollte nicht unterschätzt werden.</p> <p>Voraussetzung für die Zulassung eines qualitativen Tests wäre die Erfüllung der unter §39 (1) aufgeführten Kriterien sowie eine Einhaltung der unter (4) aufgeführten Ergebnisse der externen Qualitätssicherung.</p>	<p>Eine gute Arzt-Patienten Bindung ist weiterhin gegeben, da der Stuhltest wie bisher vom Arzt ausgegeben und dort wieder zurückgegeben wird.</p> <p>Zudem können gemäß der vorgesehenen Richtlinienänderung nun neben den Ärztinnen und Ärzten, die die Krebsfrüherkennungsuntersuchungen durchführen, auch Ärzte die Gesundheitsuntersuchungen durchführen den Test ausgeben.</p> <p>Bei Ausgabe des iFOBT informiert die Ärztin oder der Arzt die Versicherten verständlich darüber, dass ein positiver iFOBT durch eine Koloskopie abgeklärt werden sollte.</p>
10	BÄK	<p>„Mit der Untersuchung von nur einer Stuhlprobe werden für die Detektion von kolorektalen Karzinomen oder fortgeschrittene Adenomen eine Sensitivität von mindestens 25% und eine Spezifität von mindestens 90% erreicht. Dabei darf</p>	<p>Mit dieser Formulierung wird der Eindruck erweckt, Sensitivität, Spezifität und Positivenrate seien voneinander entkoppelte und damit frei wählbare Zielvorgaben für einen Test oder ein Screeningprogramm. Dies ist jedoch nicht der Fall. Der G-BA ist auf diese Zusammenhänge auch im Rahmen seines zuvor durchgeführten Bewertungsverfahrens n. § 25a SGB V i. V. m. § 135 Abs. 1 SGB V in verschiedenen Stellungnahmen mehrfach hingewiesen worden, etwa zur Verknüpfung von Sensitivität und Spezifität als testinhärente Eigenschaften oder zur</p>	<p>Es geht um den Anteil aller positiven Ergebnisse des iFOBT im Screening und nicht um den Anteil der falsch-positiven nach der Abklärungsuntersuchung.</p> <p><u>GKV-SV</u>: Die Beschränkung auf 10% abklärungsbedürftiger Befunde erfolgt auch mit dem Ziel, den PPW zu optimieren.</p>

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
11		<p>der Anteil an positiven i-FOBT Befunden nicht über 10% liegen.“ (§ 39 Abs. 1 neu KFE-RL, Sätze 3 u. 4):</p> <p>„Die Erfüllung der in Satz 3 genannten Kriterien muss mit mindestens einer aussagekräftigen Studie nachgewiesen sein, in der die Koloskopie als Referenzverfahren angewendet wurde.“ (§ 39 Abs. 1 neu KFE-RL, Satz 7):</p>	<p>Bedeutung der (testunabhängigen) Häufigkeit der gesuchten Erkrankung in der Zielpopulation für die Positivenrate.</p> <p>Konsequent in Satz 4 wäre die Aussage „Dabei darf der Anteil an falsch-positiven i-FOBT Befunden nicht über 10% liegen“, als Umkehrschluss der Forderung nach einer Spezifität von mindestens 90% in Satz 3. In die Gesamtzahl der positiven Testergebnisse müssten auch noch die richtig Positiven einkalkuliert werden, deren Anzahl nicht zuletzt von der Prävalenz der Erkrankung in der Screeningpopulation beeinflusst wird. Insofern sollte der G-BA Satz 4 nochmals daraufhin prüfen, welche Aussage damit erreicht werden soll, bzw. ob von der Gesamtzahl positiver Ergebnisse des Test oder der Teilmenge falsch positiver Ergebnisse die Rede ist.</p> <p>Einige Kriterien einer „aussagekräftigen Studie“ werden in den tragenden Gründen genannt. Es sollte geprüft werden, ob hier noch Präzisierungen bzgl. des Evidenzlevels solcher Studien ergänzt werden können.</p>	<p>Die Evidenzlevel werden nicht einheitlich verwendet, daher wurden relevanten Qualitätskriterien der Studie dargestellt.</p>

C-1.6.3 § 39 Absatz 2 KFE-RL- Arztgruppen und Qualitätssicherung

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
12	concile GmbH	Sowohl Position 1 wie auch Position 2 sind geeignet	Die Positionen unterscheiden sich in ihren Konsequenzen nicht, da in beiden eine Genehmigung zur Abrechnung laboratoriumsmedizinischer Leistungen und die Etablierung der Qualitätssicherung einschließlich externer Maßnahmen (Ringversuche) gefordert werden.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
13	Orion Diagnostica Oy	Position 1 sollte umformuliert werden: Der Test auf okkultes Blut im Stuhl darf von ALLEN Ärzten (und nicht nur von Ärzten, die die Genehmigung nach §135 Abs. 2 SGB V haben) durchgeführt werden, die qualitätsgesicherte POC Tests gemäß §39 (1) verwenden. Der Test wird in den Abschnitt 32.2 der Gebührenordnungsposition aufgenommen.	An dieser Stelle muss die Diskussion zwischen einem zentralen und dezentralen Ansatz vor dem Gesichtspunkt des Unterzieles 2 geführt werden. Durch die Beschränkung der Testdurchführung auf einen Spezialparameter (Aufnahme in Abschnitt 32.3) werden die niedergelassenen Ärzte von einer Abrechnung ausgeschlossen. Unserer Überzeugung nach sollte der Parameter iFOBT jedoch aus den nachfolgend näher beschriebenen Gründen, in den Allgemeinparameterabschnitt 32.2 aufgenommen werden. Beschäftigt man sich nun mit der Frage, wie Unterziel 2 durch die beiden Ansätze beeinflusst wird, so erkennen wir einen klaren Vorteil des dezentralen Ansatzes. Zur Begründung: Folgenden Grund dazu haben Sie bereits in Ihrer Anlage 2, Tragende Gründe, Seite 13-14, selbst genannt. Dieser wird von uns im weiteren Verlauf näher ausgeführt: „Bessere Arzt-Patienteninteraktion (Ergebnis kann unmittelbar mitgeteilt werden, möglicherweise höhere Abklärungsquote von positiven Befunden)“ Mit quantitativen dezentral einsetzbaren POC Systemen existieren mittlerweile Tests:	Eine gute Arzt-Patienten Bindung ist weiterhin gegeben, da der Stuhltest wie bisher vom Arzt ausgegeben und dort wieder zurückgegeben wird. Zudem können gemäß der vorgesehenen Richtlinienänderung nun neben den Ärztinnen und Ärzten, die die Krebsfrüherkennungsuntersuchungen durchführen, auch Ärzte die Gesundheitsuntersuchungen durchführen den Test ausgeben. Bei Ausgabe des iFOBT informiert die Ärztin oder der Arzt die Versicherten verständlich darüber, dass ein positiver iFOBT durch eine Koloskopie abgeklärt werden sollte.

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
			<p>Die einfach und von medizinischem Fachpersonal ohne explizite Laborausbildung durchführbar sind, Ergebnisse in wenigen Minuten liefern, Ergebnisse auf Laborniveau</p> <p>Hierdurch steigert sich die Arzt-Patientenbeziehung dahingehend, dass der Patient sich eng betreut fühlt und der Arzt noch während sich der Patient in der Praxis befindet mit einer notwendigen Koloskopie-Beratung fortfahren kann. Im Falle einer zentralen Diagnostik kann nicht garantiert werden, dass jeder Patient zur Ergebnisabholung auftaucht oder nach positivem Bescheid den Ernst der Lage erkennt und sofort zur Überweisung beim niedergelassenen Arzt erscheint.</p> <p>Darüber hinaus bringt ein direktes Ergebnis schnelle Sicherheit. Dadurch wird eine unnötige psychische Belastung des Patienten durch das Warten auf ein ungewisses Ergebnis mit möglicherweise immensen Auswirkungen vermieden. Hiermit kann wiederum die Akzeptanz des Verfahrens beim Patienten gesteigert und damit die Teilnahmequote am Verfahren erhöht werden.</p> <p>Auch die erfolgreiche Historie einer dezentralen stuhltestbasierten Darmkrebsvorsorge sowie die Entlohnung der entscheidend beeinflussenden Person (der niedergelassene Arzt) darf nicht zu kurz kommen: Rein historisch betrachtet ist die Untersuchung des Patienten im Rahmen der stuhltestbasierten Darmkrebsvorsorge mit einer dezentral durchgeführten Diagnostik eng verbunden.</p> <p>Der niedergelassene Arzt übernahm bisher folgende Tätigkeiten und wurde dementsprechend vergütet:</p>	

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
			<p>Überzeugung des Patienten, Ausgabe und Erklärung der Stuhltests, Nachhalten der Rückgabe des Stuhltestes, Auswertung des Stuhltestes, Ergebnisübermittlung sowie weiterführende Beratung des Patienten</p> <p>Nach dem neuen, zentralen Ansatz übernimmt der niedergelassene Arzt annähernd die gleichen Aufgaben wie zuvor (lediglich das Auswerten entfällt, dafür kommt aber der Versand hinzu), wird jedoch nicht mehr für seine Tätigkeiten im Rahmen der Diagnostik (Sammlung und Nachhalten der Probe sowie Probenversand) kostendeckend vergütet. Sprich der entscheidende Multiplikator (der Arzt) büßt in diesem Ansatz finanziell ein. Dies gefährdet essentiell die Motivation des niedergelassenen Arztes und damit auch die Erreichung des Unterziel 2.</p> <p>Gemäß § 14 Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungs-Richtlinie / KFE-RL) sind Information und Motivation durch den Arzt entscheidende Bausteine.</p> <p>Mit einer angemessenen und über alle Kassen kostendeckenden Vergütung (siehe Barmer GEK Pilotprojekt Bayern) setzt man diesem entscheidenden „Multiplikator“ Arzt einen wesentlichen Anreiz, die Patientenansprache zu intensivieren und vergütet ihn angemessen für seine erbrachten Leistungen.</p> <p>Speziell bei Koloskopie-Verweigerern (ca. 80% der Anspruchsberechtigten) ist der Rolle des niedergelassenen Arztes eine zentrale Überzeugungsrolle zuzuordnen. Die</p>	<p>Die Klärung von Vergütungsfragen ist keine Aufgabe des G-BA.</p>

C STELLUNGNAHMEVERFAHREN VOR ABSCHLIEßENDER ENTSCHEIDUNG DES G-BA

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
			<p>Vergütung des Arztes sollte nicht demotivierend wirken.</p> <p>Nicht zuletzt deshalb hat der dezentrale gFOB basierte Ansatz erfolgreiche Durchführungsquoten mit 4 Mio Stuhltests vorzuweisen. Diese Quote muss von einem zentralen Ansatz erst einmal erreicht werden! Mit einem dezentralen Ansatz hingegen kann man sich dieser Basis bereits weitestgehend sicher sein. So ergab eine kürzlich durchgeführte Studie der 2hm Services GmbH aus Mainz unter 149 niedergelassenen Ärzten, dass bei angemessener Vergütung in der niedergelassenen Arztpraxis ca. 60% der befragten Ärzte auf einen immunologischen POC Stuhltest wechseln oder diesen verstärkt einsetzen würden. Hinzu kommt eine nachweisliche¹⁵ Steigerung der Teilnahmequote durch das wesentlich anwenderfreundlichere iFOBT Verfahren.</p>	
14	R-Biopharm AG	Position 1 („Der Test auf occultes Blut (...) fordert, wird hingewiesen.“) streichen und dafür Position 2 („Der Test auf occultes Blut (...) eingesetzten Test beteiligen.“) zur Anwendung bringen.	<p>Die Teilnahme an geeigneten externen Qualitätssicherungsmaßnahmen für den gemäß der Richtlinie eingesetzten Test ist wichtig, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse aus verschiedenen Laboren sowie eine gleichbleibende Qualität des Screeningprogramms zu gewährleisten.</p> <p>Jedoch sollten nicht vom Organisator der Qualitätssicherungsmaßnahme, sondern von einer unabhängigen, offiziellen Stelle (z.B. der Behörde, die das Darmkrebs-Screening organisiert) die Anforderungen an die Spezifikationen der Qualitätssicherungsmaßnahme festgelegt</p>	<p>Die Positionierung wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Wie in den TrGr bereits ausgeführt, sind die Beratungen zur Etablierung eines organisierten Darmkrebsfrüherkennungsprogramms noch nicht abgeschlossen.</p>

¹⁵ Studien mit individueller Randomisation: Cole et al 2003 [25], Hoffman et al. 2010 [50], Hol et al. 2010 [51], van Rossum et al. 2008 [134]; Cluster-randomisierte Studien: Federici et al. 2005 [31], Hughes et al. 2005 [53]); Systematischen Re-views von RCTs (Vart et al. 2012 [136], Rabeneck et al. 2012 [100])

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
			werden. Nur hierdurch wird eine möglichst objektive Bewertung der angewandten Systeme ermöglicht. Voraussetzung hierfür ist die Etablierung und Festlegung eines Hb-Standards sowie möglicherweise einer (nicht immunochemisch basierten) Referenzmethode.	
15	Mast Diagnostica GmbH	Position 2: (2) Der Test auf occultes Blut im Stuhl darf nur von Ärztinnen und Ärzten durchgeführt werden, die eine Genehmigung gemäß der Vereinbarung zu den Laboratoriumsuntersuchungen nach §135 Abs.2 SGB V zur Ausführung und Abrechnung von Leistungen nach den Gebührenverordnungspositionen des Abschnitts 1.7 des EBM besitzen (...). Die Ärztin oder der Arzt muss entsprechend den Vorgaben in §4a der Medizinprodukte-Betreiberverordnung ein System der Qualitätssicherung etabliert haben und sich regelmäßig an geeigneten externen	<p>Es ist ein wichtiger Qualitätsaspekt des FIT-Screenings, dass die Analyse der Stuhlproben nur von Laborärzten (nach §135 Abs. 2 SGB V) durchgeführt werden darf.</p> <p>Das Medizinproduktegesetz (MPG) und damit verbundene weitere Verordnungen wie die Medizinproduktebetreiberverordnung (MPBetreibV) regeln in Deutschland die Sicherheit und sichere Anwendung der auf dem Markt befindlichen Medizinprodukte (inklusive IVDs). Im Anwendungsbereich (§1) der MPBetreibV wird eindeutig definiert, dass diese Verordnung für "das Errichten, Betreiben, Anwenden und Instandhalten von Medizinprodukten" gilt.</p> <p>§4a MPBetreibV „Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien“ fordert unter anderem ein Qualitätssicherungssystem; eine ordnungsgemäße Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien wird vermutet, wenn die Teile A und B1 der RiliBÄK eingehalten werden.</p> <p>Die Einhaltung der MPBetreibV und insbesondere der darin enthaltenen Paragraphen §4a ist für alle Ärzte bzw. Labore, (die quantitative immunologische Tests (i-FOBT/FIT) durchführen) obligatorisch.</p> <p>Dass ein Labor diese - sowie zum Teil darüber hinausgehenden - maßgeblichen Richtlinien zur Qualitätssicherung befolgt, kann durch eine Akkreditierung sichergestellt</p>	<p>Die Einführung bzw. der Start eines Screenings mit immunologischen Stuhltests sollte nicht an die Verfügbarkeit eines externen Ringversuches gekoppelt sein, da „Hb im Stuhl, immunologisch“ zur externen Evaluierung quantitativer immunologischer Stuhltests nicht in der aktuell gültigen Version der RiliBÄK gelistet ist.</p> <p>Die in diesem Beschluss festgelegten Kriterien zur Testgüte sowie die in der RiliBÄK bzw. DIN ISO 15189 enthaltenen Forderungen zur internen Qualitätssicherung seien ausreichende Qualitätssicherungs-Kriterien, welche von den Laboren bzw. vollautomatisierten quantitativen Testsystemen unmittelbar erfüllbar seien.</p> <p><u>KBV:</u> Auch aufgrund der Einschätzung der BÄK zum Zeitrahmen bis zur Einführung der Ringversuche, kann die Einführung des iFOBT nicht mit der Forderung nach externer Qualitätssicherung gekoppelt werden.</p> <p><u>GKV-SV:</u> Nach Auffassung des GKV-SV könnte die Einfüh-</p>

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
		<p>Qualitätssicherungsmaßnahmen für den gemäß dieser Richtlinie eingesetzten Test beteiligen.</p>	<p>werden. Akkreditierte Labore müssen nach den Qualitätsanforderungen gemäß DIN ISO 15189 arbeiten, welches regelmäßig durch die zuständige Zertifizierungsstelle überprüft wird.</p> <p>Teilnahme an Ringversuchen: Bezüglich der externen Qualitätssicherung ist gemäß RiliBÄK „die Teilnahme an einem Ringversuch pro Quartal für jede in Tabelle B1 a bis c genannte Messgröße an jedem Standort Pflicht“. Für in Tabelle B1 a bis c nicht-gelistete Messgrößen gelten allein die internen Qualitätssicherungsmaßnahmen.</p> <p>Der Analyt „Hb im Stuhl, immunologisch“ zur externen Evaluierung quantitativer immunologischer Stuhltests ist nicht in der aktuell gültigen Version der RiliBÄK gelistet, die Etablierung eines Ringversuchs dafür sowie die Aufnahme in die RiliBÄK sollte aber angestrebt werden.</p> <p>Die Einführung bzw. der Start eines Screenings mit immunologischen Stuhltests sollte aber nicht an die Verfügbarkeit eines externen Ringversuches gekoppelt sein, da dieses unter Umständen zu einer zeitlichen Verzögerung des immunologischen Screenings führen könnte.</p> <p>Die in diesem Beschluss festgelegten Kriterien zur Testgüte (insbesondere Sensitivität, Spezifität, Positivitätsrate, Gesamtzahl nicht verwertbarer Proben) sowie die in der RiliBÄK bzw. DIN ISO 15189 enthaltenen Forderungen zur internen Qualitätssicherung sind ausreichende Qualitätssicherungs-Kriterien, welche von den Laboren bzw. vollautomatisierten quantitativen Testsystemen unmittelbar erfüllbar sind.</p>	<p> rung von Ringversuchen durch eine internationale Zusammenarbeit möglicherweise in einem kürzeren Zeitraum möglich sein.</p>

C STELLUNGNAHMEVERFAHREN VOR ABSCHLIEßENDER ENTSCHEIDUNG DES G-BA

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
			<p>Zum momentanen Zeitpunkt existieren in Europa noch keine externen Qualitätssicherungsmaßnahmen (Ringversuche), mit welchen systemunabhängig Tests überprüft werden können. Die Gründe dafür sind bereits genannt (Siehe G-BA; 22.Juli 2015, Kapitel B-6.2.; B-6.2.4 Antworten zum Fragebogen (Mast Diagnostica, S42)).</p> <p>In anderen europäischen wird aber mittlerweile an der Etablierung einer externen Qualitätssicherung gearbeitet (z.B. NEQAS, UK). Erfahrungsaustausch und/oder Zusammenarbeit mit diesen Organisationen sollte angestrebt werden, um den Prozess zu beschleunigen. In Japan sollen bereits verschiedene Ringversuche etabliert sein, unter anderem von JAMT (Japanese Association of Medical Technologists; http://www.jamt.or.jp/english/).</p> <p>Es ist in Japan ein homogenes, artifizielles Stuhlmaterial evaluiert und erhältlich (Hersteller: Kyokuto). In UK wird ebenfalls daran gearbeitet (Präsentation Oliver Devey, 8th Meeting of Expert Working Group „FIT for Screening“, WEO, Barcelona; October 23rd 2015)</p> <p>Darüber hinaus bieten einzelne Hersteller, z. B. der Hersteller Eiken, seinen Anwendern jährliche Ringversuche mit verblindetem Kontrollmaterial an. Im Jahr 2014 nahmen ca. 1400 Labore bzw. Geräte weltweit an dem Eiken Qualitätssicherungsprogramm teil und ermöglichten den Teilnehmern einen Vergleich ihrer Messwerte.</p>	
16	BÄK	Zur Bitte des G-BA um Anpassung der Rili-BÄK: Die Überlegungen zur	Hierzu ist zunächst anzumerken, dass es für die Untersuchung auf okkultes Blut im Stuhl nach derzeitigem Stand in Deutschland keine Ringversuchsangebote gibt. Dies	Der G-BA nimmt die Einschätzung der BÄK, dass bis zur Etablierung von Ringversuchen für die Untersuchung auf okkultes Blut im Stuhl voraus-

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
		<p>Qualitätssicherung der Tests in § 39 Abs. 2 neu KFE-RL beinhalten unter anderem die obligatorische Forderung nach externen Maßnahmen der Qualitätssicherung in Gestalt von Ringversuchen. In diesem Zusammenhang ist seitens des G-BA an die Bundesärztekammer die Bitte herangetragen worden, die Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK) dahingehend zu modifizieren, immunologische Tests auf okkultes Blut im Stuhl aufzunehmen.</p>	<p>sollte dem G-BA vor dem Hintergrund seines durchgeführten Bewertungsverfahrens n. § 25a SGB V i. V. m. § 135 Abs. 1 SGB V auch schon bekannt sein, indem im Rahmen des Bewertungsverfahrens erläutert wurde, dass Ringversuche zumindest momentan gleich „aus mehreren Gründen noch nicht möglich [sind] (Fehlen von Hb-Standards in der für FIT-Tests benötigten Konzentration, Matrix- Homogenitäts-, und Stabilitätsprobleme beim Probenmaterial Stuhl, unterschiedliche Eigenschaften der verwendeten Antikörper, Fehlen einer nicht immunchemisch-basierten Referenzmethode)“ (s. S. 43 der Dokumentation des G-BA v. 22.07.2015).</p> <p>Die Bundesärztekammer kann bestätigen, dass die etablierten Ringversuchsanbieter bislang die notwendigen Voraussetzungen als nicht gegeben angesehen haben. Die Aufforderung, hier eine Ergänzung in der Rili-BÄK vorzunehmen, müsste deshalb zunächst mit den Fachkreisen weiter erörtert werden.</p> <p>Die Bundesärztekammer wird dieses Anliegen gern in den bei ihr zuständigen Gremien prüfen. Ohne hiermit eine verbindliche Vorab-Festlegung treffen zu wollen, sollte, im Falle einer entsprechenden Entscheidung, für Entwicklung, Erprobung, Einführung und Übergangsphase ein Zeitraum von 2-3 Jahren einkalkuliert werden.</p>	<p>sichtlich 2 bis 3 Jahre einkalkuliert werden müssten.</p> <p><u>KBV:</u> Aufgrund der Einschätzung der BÄK zum Zeitrahmen bis zur Einführung der Ringversuche, kann die Einführung des iFOBT nicht mit der Forderung nach externer Qualitätssicherung gekoppelt werden.</p> <p><u>GKV-SV:</u></p> <p>Nach Auffassung des GKV-SV könnte die Einführung von Ringversuchen durch eine internationale Zusammenarbeit möglicherweise in einem kürzeren Zeitraum möglich sein.</p>

C-1.6.4 § 39 Absatz 3 KFE-RL-Verfahren im Labor

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
17	concile GmbH	Position 1	Position 2 legt das Untersuchungsverfahren fest, was unnötig ist	Die Position des Stellungnehmers wird zur Kenntnis genommen.
28	Orion Diagnostica Oy	§39 (3) sollte um folgenden Satz ergänzt werden: Die Stuhlprobe soll unmittelbar nach Eingang im Labor oder in der Arztpraxis untersucht werden.	s.o.	Vgl. Pos 1
19	DGEpi	(3) Position 1: Die Stuhlprobe soll unmittelbar nach Eingang im Labor untersucht werden. Position 2: Die Stuhlprobe soll unmittelbar nach Eingang im Labor untersucht werden. <i>Die Untersuchung und Dokumentation erfolgt mittels vollautomatisierten Hochdurchsatzverfahren.</i>	Innerhalb der Gruppe der quantitativen iFOBTs sind Verfahren, die auf vollautomatisierten Hochdurchsatzverfahren basieren, bzgl. Standardisierbarkeit und Effizienz unbedingt vorzuziehen. Die Effizienz in der Probenanalytik ist dabei ein zentrales Argument, zumal das anfallende Probenvolumen dauerhaft oder zeitweise sehr hoch sein kann und die unmittelbare Untersuchung der Proben nach Laboreingang gewährleistet sein muss. Entsprechende Verfahren haben sich in anderen europäischen Ländern mit einem Probenvolumen von >10.000 Proben pro Tag/Labor bewährt. Insofern wird hier Position 2 eindeutig unterstützt. Im Hinblick auf die Weiterentwicklung zu einem organisierten Früherkennungsprogramm empfiehlt sich die Einrichtung einer begrenzten Anzahl an Screening-Labors,	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.

C STELLUNGNAHMEVERFAHREN VOR ABSCHLIEßENDER ENTSCHEIDUNG DES G-BA

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
			die apparativ und personell auf die Testauswertung spezialisiert sind. Daraus ergeben sich im Vergleich zur dezentralen Analytik zahlreiche Vorteile bzgl. Effizienz, Datenmanagement und Qualitätssicherung.	
20	Mast Diagnostica GmbH	(3) Position 2: „Die Untersuchung und Dokumentation erfolgt mittels vollautomatisierten Hochdurchsatzverfahren.“	<p>Vollautomatisierte Hochdurchsatzverfahren stellen die effektivste Möglichkeit des FIT-Screenings dar.</p> <p>Zum einen bietet Vollautomatisierung ein maximales Maß an Standardisierung sowie Hygiene bei der Analyse der Proben. Vollautomatisierte Hochdurchsatzsysteme verfügen weiterhin über eine ausführliche Ergebnisdokumentation einschließlich Optionen zur Dokumentation von internen Qualitätssicherungsparametern.</p> <p>Insbesondere in Hinblick auf die geplante Einführung eines organisierten Darmkrebsscreeningprogramms in Deutschland ist die Untersuchung und Dokumentation mittels vollautomatisierten Hochdurchsatzverfahren die beste bzw. eine unerlässliche Voraussetzung für ein qualitätskontrolliertes und standardisiertes Programm.</p> <p>Und schließlich sind vollautomatisierte Hochdurchsatzverfahren die kosteneffizienteste Alternative (insbesondere in Hinblick auf Optimierung der Gerätekapazitäten, Kapazitäten von Arbeitskräften, Laborbedarf, Qualitätssicherungsmaßnahmen etc.).</p> <p>Der höchste Grad an Zentralisierung und Hochdurchsatz wird aktuell im französischen Darmkrebsvorsorge-Programm mittels quantitativem FIT (OC-Sensor) erreicht. Hier erfolgt in einem Zentrallabor mit einer vergleichbar geringen Anzahl an Hochdurchsatzanalysengeräten eine</p>	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.

C STELLUNGNAHMEVERFAHREN VOR ABSCHLIEßENDER ENTSCHEIDUNG DES G-BA

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
			vollautomatisierte Analyse von jährlich ca. 8 Millionen Tests.	
21	R-Biopharm AG	Position 1 streichen und dafür Position 2 zur Anwendung bringen. Hierbei sollte der Begriff „vollautomatisiertes Hochdurchsatzverfahren“ in den Begriff „automatisiertes Verfahren“ geändert werden.	<p>Die automatisierte Analyse und Dokumentation gewährt ein hohes Maß an Reproduzierbarkeit und somit Sicherheit der Ergebnisse, da Abweichungen, die auf menschlichen Interventionen beruhen, vermieden werden.</p> <p>Auch die 2012 von Kaser et al publizierte „European guideline for quality assurance in CRC screening and diagnosis“ sieht eine automatische Analyse als ideale Voraussetzung für ein Screening-Setting an.</p> <p>Die Begrifflichkeit „vollautomatisiertes Hochdurchsatzverfahren“ ist nicht definiert und sollte aus diesem Grund auch nicht verwendet werden.</p> <p>Stattdessen wird die Verwendung des Begriffes „automatisiertes Verfahren“ vorgeschlagen, das u.a. auch in der o.a. Europäischen Richtlinie verwendet wird. Hierunter sind all die Methoden zu betrachten, die die Abarbeitung einer hohen Anzahl an quantitativen immunologischen Teste unter Verwendung eines Instrumentes ermöglichen.</p>	<p>Stellungnahme zur Position 2:</p> <p>Dem Vorschlag des Stellungnehmers kann gefolgt werden.</p>
22	DGVS	§39 (3) Falls der GBA sich auf quantitative Verfahren festlegt, erscheint Position 1 sinnvoll.	Position 2 bedeutet eine weitere Einschränkung der einzusetzenden Testverfahren. Entscheidend sollte die Erfüllung der Qualitätskriterien sein.	Die Position des Stellungnehmers wird zur Kenntnis genommen.

C-1.6.5 § 39 Absatz 4 KFE-RL Anforderungen an Testberichte

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
23	Orion Diagnostica Oy	§39 (4) sollte um folgenden Satz ergänzt werden: ... werden von den Laboren oder den Arztpraxen ...	s.o.	Vgl. Nr. 1
24	DGIM	Die Qualitätssicherung ist dringend um den Bezug der Testergebnisse zu den Befunden der nach positivem Test durchgeführten Koloskopien zu ergänzen!	Eine aussagekräftige Beurteilung der diagnostischen Wertigkeit des iFOBT im Routine-Einsatz der Krebsfrüherkennung ist nur möglich, wenn ergänzend auch die Daten der Darmspiegelungen erfasst werden, die als Folge eines positiven Tests durchgeführt wurden. Die DGIM plädiert daher nachdrücklich dafür, diese Datenerfassung (unter Angabe des verwendeten iFOBT) vorzuschreiben und über das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung (ZI) zur Verfügung zu stellen. Wie in der in der Anlage beigefügten Arbeit aufgezeigt, würde eine solche Erfassung in sehr effizienter Weise ein dringend gebotenes kontinuierliches Monitoring und Benchmarking der diagnostischen Qualität der verwendeten Tests ermöglichen. Die nur unwesentliche Erweiterung der bisherigen ZI-Dokumentation ist ein wichtiger Schritt in der transparenten Befunddokumentation. Dies gilt auch ggfs. für Neuausschreibungen der Datenerfassung, die als Folge der Umsetzung des KFRG erforderlich werden könnten.	Wie in den TrGr bereits ausgeführt, sind die Beratungen zur Etablierung eines organisierten Darmkrebsfrüherkennungsprogramms noch nicht abgeschlossen. Die Festlegung der notwendigen Dokumentationen und die Regelung über die Abklärungskoloskopien werden beraten.
25	DGEpi	„Jahresberichte“	Wie im Dokument „Tragende Gründe / Anlage 2“ erläutert, stellen die Jahresberichte eine Übergangslösung dar, bis die Strukturen des organisierten Darmkrebs-Screenings	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Die Festlegung von EBM-Ziffern ist nicht Aufgabe

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
			<p>etabliert sind und ein Konzept zur systematischen Erfassung, Überwachung und Verbesserung der Qualität des Früherkennungsprogramms entwickelt ist. Aus Sicht der DGEpi ist es wichtig, dass bereits jetzt, d.h. zeitgleich mit der Einführung des iFOBT als Kassenleistung, eine Anpassung der EBM-Ziffern erfolgt, so dass die zunehmende Inanspruchnahme des iFOBTs anhand von Versicherten-daten zeitlich eindeutig nachvollzogen werden kann. Dies ist eine wichtige Voraussetzung, um die verschiedenen Phasen der Weiterentwicklung der Darmkrebsfrüherkennung – von der Einführung des iFOBT als Kassenleistung bis hin zur Etablierung eines organisierten Screenings – hinsichtlich Teilnahmeraten und weiterer Qualitätsparameter beurteilen zu können. Bei der Entwicklung eines Evaluationskonzepts für das zukünftige organisierte Screening-Programm ist zu bedenken, dass die Abrechnungsdaten auch das Datum der Einladung beinhalten sollten, um darauf aufbauend Teilnahmeraten ermitteln zu können.</p>	<p>des G-BA. Es ist davon auszugehen, dass nachdem der immunologische Test den guajakbasierten Test ersetzen wird, es dementsprechend eine EBM-Ziffer geben wird.</p> <p>Es wird zudem auf § 87 5b) SGB V verwiesen wonach der einheitliche Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen ist innerhalb von sechs Monaten nach Inkrafttreten der Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einführung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 5 in Verbindung mit § 135 Absatz 1 anzupassen. Satz 1 gilt entsprechend für weitere Richtlinienbeschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses, die eine Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen erforderlich machen. In diesem Zusammenhang notwendige Vereinbarungen nach § 135 Absatz 2 sind zeitgleich zu treffen.</p>
26	Mast Diagnostica GmbH	(4) „Produktcharge“ Besser: „Reagenzcharge“	<p>Um Unklarheiten zu vermeiden, sollte der Begriff „Reagenzcharge“ anstatt „Produktcharge“ verwendet werden: Damit ist die Charge des Testreagenz definiert, welches die Antikörper gegen das humane Hämoglobin enthält.</p> <p>Es ist nicht die Charge des Puffers des Probenahmesystems oder eines Analysen-Puffers gemeint.</p>	<p>Der Stellungnahme wird gefolgt und „Produktcharge“ in „Reagenzcharge“ geändert.</p> <p>Die Richtlinie wird entsprechend angepasst.</p>
27	DGVS	Ergänzt werden sollte die KFE-RL um die Einführung einer zentralen Dokumentation zu den	Die unter §39 (4) aufgeführten Kriterien wären nicht ausreichend zur Beurteilung der Ergebnisqualität des iFOBT aufgrund des Fehlens jeglicher Ergebnisse der aufgrund	Wie in den TrGr bereits ausgeführt, sind die Beratungen zur Etablierung eines organisierten Darmkrebsfrüherkennungsprogramms noch nicht abge-

C STELLUNGNAHMEVERFAHREN VOR ABSCHLIEßENDER ENTSCHEIDUNG DES G-BA

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
		Ergebnissen des iFOBT inkl. des Ergebnisses der aufgrund eines pos. iFOBT durchgeführten Koloskopie.	<p>eines positiven iFOBT durchgeführten Koloskopie. Folgende Kriterien wären hier wichtig:</p> <p>Rate an Patienten mit positivem iFOBT, bei denen :</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine Koloskopie durchgeführt wird - ein Karzinome entdeckt wird (+ Stadium) - ein fortgeschrittenes Adenom entdeckt wird - eine Komplikation im Rahmen der Koloskopie auftritt <p>Diese Punkte entsprechen den Vorgaben in Kapitel 3 der European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. Hierfür könnte zumindest teilweise das im Rahmen der Vorsorgekoloskopie etablierte und gut funktionierende Dokumentationssystem des Zentralinstituts ergänzt werden. Zu fordern ist unabhängig von der Einführung des i-FOBT eine Fortführung der qualitätssichernden Maßnahmen der Vorsorgekoloskopie durch das Zentralinstitut.</p>	<p>schlossen.</p> <p>s.o.</p> <p>Die Anmerkungen des Stellungnehmers werden im Zuge dieser Beratungen berücksichtigt.</p>

C-1.6.6 § 39 Absatz 5 KFE-RL- Dokumentation

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
28	concile GmbH	Position 2	Position 2 definiert die Fragestellungen genauer.	Die Position des Stellungnehmers wird zur Kenntnis genommen.

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
29	Mast Diagnostica GmbH	(5) Zu Position 1 oder 2	<p>Erstellung einer vollständige Dokumentation nach Absatz 4 und von Jahresberichten</p> <p>Eine detaillierte Auswertung und Bearbeitung durch eine vom G-BA beauftragte Stelle unter Berücksichtigung der genannten Fragestellungen muss Ziel der Früherkennungsmaßnahme sein. Insbesondere in Hinblick auf das geplante organisierte Darmkrebscreening wird eine Erhebung und Analyse dieser Daten notwendig sein. Die Daten dienen der Kontrolle und Anpassung der verwendeten Testgütekriterien und geben Aufschluss über den Erfolg des Screeningprogramms.</p> <p>Es sollte überlegt werden, ob der vorgeschlagene jährliche Zeitraum für die Erstellung der Dokumentation insbesondere zu Beginn in der Etablierungsphase nicht zu langfristig gewählt ist. Die Kontrolle und ein mögliches Anpassen des Screeningprogramms wären erst zu einem sehr späten Zeitpunkt möglich. Die Erfahrungen des niederländischen Screeningprogramms zeigen, das ggf. ein schnelleres Eingreifen gerade zu Beginn notwendig ist.</p> <p>Die Etablierung einer externen Qualitätssicherungsmaßnahme sollte, wie im obigen Abschnitt bereits erwähnt, angestrebtes Ziel sein.</p> <p>Allerdings darf die erfolgreiche Teilnahme daran nicht als Voraussetzung für die Abrechnung des Tests sein, solange noch nicht einmal ein solcher Ringversuch etabliert ist.</p> <p>Dieses könnte unter Umständen zu erheblichen zeitlichen Verzögerungen bei der Einführung der quantitativen immunologischen Tests führen und stände nicht im Verhält-</p>	<p>Der Argumentation des Stellungnehmers wird gefolgt. Eine kurzfristigere Rückmeldung wäre wünschenswert aber auf Grund der gegebenen Strukturen problematisch in der Umsetzung.</p> <p>Der Richtlinienentwurf wird angepasst. Die Berichte müssen nun quartalsweise mit der Abrechnung bei den KVen eingereicht werden.</p>

C STELLUNGNAHMEVERFAHREN VOR ABSCHLIEßENDER ENTSCHEIDUNG DES G-BA

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
			<p>nis mit dem zu erwartenden Nutzen durch die frühe Einführung. Die anderen in Absatz (4) genannten Parameter zusammen mit den geforderten Testgütekriterien hinsichtlich Sensitivität, Spezifität und Positivitätsrate sind ausreichende Qualitätsmerkmale, um den immunologischen Stuhltest einzuführen (siehe Niederlande, Frankreich, etc.).</p> <p>Weiterhin ist zu bedenken, wie eine laborseitige Abrechnung erfolgen soll, die auf einer jährlichen Dokumentation basiert.</p>	
30	DGVS	§39 (5) Falls der GBA sich auf quantitative Verfahren festlegt, erscheint Position 2 sinnvoll.	Position 2 unterstreicht die Qualitätskriterien.	Die Position des Stellungnehmers wird zur Kenntnis genommen.

C-1.6.7 § 39 Absatz 6 KFE-RL- ausgebende Ärzte

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
31	Orion Diagnostica Oy	<p>§39 (6) sollte um folgenden Satz ergänzt werden:</p> <p>... veranlassen nach Rückgabe des Tests spätestens am darauf folgenden Werktag die Untersuchung in einem Labor, oder führen diese unter</p>	s.o.	Vgl. Würdigung Pos. 1

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
		Einhaltung der in Absatz (1) definierten Qualitätsrichtlinien selbst in ihrer Praxis durch.		
32	R-Biopharm AG	die Ausgabe der Teste zur Darmkrebsfrüherkennung über Ärzte und Ärztinnen sowie die die Weiterleitung der retournierten Proben an ein Labor sollte von zentraler Stelle organisiert werden.	<p>Im Entwurf ist dies der einzige Hinweis darauf, wie die Screening-Teilnehmer zur Teilnahme an der Darmkrebsvorsorge-Untersuchung angesprochen werden sollen.</p> <p>Entsprechend der Europäischen Leitlinie (von Kaser et al, 2012) wird die gezielte persönliche Einladung des Berechtigten als unverzichtbar angesehen. Die Verantwortlichkeit für diese Ansprache sollte jedoch nicht an die Ärztinnen und Ärzte der verschiedenen Fachgruppen delegiert werden, sondern das iFOBT-basierte Darmkrebscreening sollte ebenso, wie es in Holland bereits durchgeführt wird, auch in Deutschland zentral organisiert sein (z.B. durch das Bundesministerium für Gesundheit) – von der Einladung bis hin zur Auswertung und Monitoring. Nur auf diese Weise kann gewährleistet werden, dass alle Berechtigten adressiert werden und auch die Qualität und Standardisierung des Verfahrens verfolgt und überprüft werden kann.</p>	<p>Wie in den TrGr bereits ausgeführt, sind die Beratungen zur Etablierung eines organisierten Darmkrebsfrüherkennungsprogramms noch nicht abgeschlossen.</p> <p>Nach §25a SGB V sollen diese Programme insbesondere auch umfassen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. die regelmäßige Einladung der Versicherten in Textform zur Früherkennungsuntersuchung nach Satz 1, 2. die mit der Einladung erfolgende umfassende und verständliche Information der Versicherten über Nutzen und Risiken der jeweiligen Untersuchung, über die nach Absatz 4 vorgesehene Erhebung, Verarbeitung und Nutzung der personenbezogenen Daten, die zum Schutz dieser Daten getroffenen Maßnahmen, die verantwortliche Stelle und bestehende Widerspruchsrechte
33	DGIM	Die Forderung, nach Rückgabe des Tests spätestens am darauf folgenden Tag die Untersuchung in einem Labor zu veranlassen, ist unrealistisch.	Die Haltbarkeit der Proben muss gewährleisten, dass Verzögerungen, wie sie in der Routine täglich vorkommen können, das Ergebnis nicht wesentlich negativ beeinträchtigen.	Es ist für den G-BA nicht nachvollziehbar, warum eine Arztpraxis nicht in der Lage sein sollte, nach Rückgabe des Tests spätestens am darauf folgenden Werktag die Untersuchung in einem Labor zu veranlassen.

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
34	DGEpi	(6) Ärztinnen und Ärzte, die Krebsfrüherkennungsuntersuchungen oder Gesundheitsuntersuchungen durchführen, geben den Test aus und veranlassen nach Rückgabe des Testes spätestens am darauf folgenden Werktag die Untersuchung in einem Labor gemäß Abs2.	Im Rahmen des noch bestehenden opportunistischen Darmkrebs-Screenings ist die Ausgabe der Tests durch Ärztinnen/Ärzte ein übliches Vorgehen. Wenn es aber um die weiteren Entscheidungen bzgl. der Weiterentwicklung der aktuellen Darmkrebsfrüherkennung in ein organisiertes Früherkennungsprogramm gemäß §25a SGB V geht, sollte das <u>direkte Zusenden</u> der Test Kits (inkl. Informationsmaterial) unbedingt in Betracht gezogen werden. Im direkten Vergleich bot dieses Vorgehen gegenüber der Abgabe durch den Arzt Vorteile hinsichtlich der Teilnehmeraten (1,2). In den Niederlanden wurden mit dem direkten Zusenden der Test Kits über mehrere Runden hinweg Teilnehmeraten >60% erzielt (3). Neben dem zu erwartenden positiven Effekt auf die Gesamt-Teilnehmeraten ist davon auszugehen, dass dieses Vorgehen verschiedenen Selektionseffekten entgegenwirkt. Letztere entstehen zum Einen dadurch, dass kränkere Personen regelmäßige Arztkontakte haben als Gesunde; andererseits ergibt sich aber auch ggf. die Situation, dass besonders gesundheitsbewusste Personen häufiger einen Arzt aufsuchen, so dass bei Testausgabe durch Ärztinnen und Ärzte nicht die Gesamtheit der Anspruchsberechtigten erreicht wird. Dies kann die Effektivität eines Früherkennungsprogramms deutlich einschränken.	Wie in den TrGr bereits ausgeführt, sind die Beratungen zur Etablierung eines organisierten Darmkrebsfrüherkennungsprogramms noch nicht abgeschlossen. Die Anmerkungen des Stellungnehmers werden im Zuge dieser Beratungen berücksichtigt.
35	DEGAM	S. 5/9 2.2.2 Anwendung des iFOBT durch Versicherte und Ärzte	Es fehlt in der Vorlage ein Hinweis zur Ergebnis-offenen Beratung vor Durchführung des Testes.	Der § 38 „Beratung über Maßnahmen zur Früherkennung von kolorektalen Karzinomen“ ist bereits Teil der KFE-Richtlinie. Die Ärztin oder der Arzt hat die oder den Versicherten möglichst frühzeitig ab dem Alter von 50 Jahren einmalig über das

C STELLUNGNAHMEVERFAHREN VOR ABSCHLIEßENDER ENTSCHEIDUNG DES G-BA

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
		Der Stuhltest wird wie bisher vom Arzt ausgegeben. Die Versicherten sollen bei der Ausgabe des Tests verständlich darauf hingewiesen werden, dass sie die Probe spätestens am Tag nach der Abnahme beim ausgebenden Arzt abgeben.		Gesamtprogramm eingehend zu informieren.

C-1.6.8 § 39 Absatz 7 KFE-RL- Hinweis bei Testausgabe

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
36	R-Biopharm AG	Das hier geforderte Vorgehen (Abgabe der Stuhlprobe durch den Patienten beim Arzt spätestens am Tag nach der Probenahme sowie Probenahme so planen, dass nach Abgabe beim Arzt noch mind. 2 Werkzeuge für Weitergabe und Untersuchung zur Verfügung stehen) wird die Teilnahmeraten deutlich reduzieren. Eine direkte Versendung der Stuhlprobe nach der	Die geforderte Modalität bei der Stuhlprobenentnahme beim Patienten sowie Weitergabe an den Arzt und dessen Weiterleitung ans Labor wird zu einer deutlichen Verringerung der Teilnehmerrate führen. Dieses Vorgehen bedeutet in der Praxis, dass der Patient nur Sonntags und Montags (maximal Dienstags) seine Stuhlprobe entnehmen kann und sie nur bis Dienstags, maximal Mittwochs beim weitersendenden Arzt abgeben kann. Bei einer Versendung durch den Arzt ans Labor an einem Mittwoch ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass die Probe im Labor am Freitag im Laufe des Tages eintrifft und nicht mehr tagesaktuell analysiert werden kann. Diese Probe könnte dann ggfs. erst am Montag analysiert werden. Bei einer solchen Situation wäre ein Probenpuffer, der	Es ist richtig, dass das die Regelungen in der Richtlinie bedeuten, dass der Patient nur sonntags und montags oder dienstags seine Stuhlprobe entnehmen kann und sie nur bis dienstags oder mittwochs abgeben kann. Entsprechende Informationen werden in den sich derzeit in der Erstellung befindlichen Versicherten Informationen enthalten sein. Eine direkte Rücksendung der Stuhlprobe durch den Patienten an das Labor – analog dem Vorgehen z.B. in den Niederlanden durch einen vorfrankierten Rücksendeumschlag – ist bisher nicht geplant, könnte aber bei Bedarf später eingeführt werden. Ein direkter Arzt-Patientenkontakt ist

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
		Entnahme an das Labor selbst wird zu höheren Teilnehmerraten führen. Hierfür müsste die geforderte Stabilität der Stuhlprobe im Entnahmepuffer entweder erhöht oder die Stuhlprobe in nativer Form gekühlt / gefroren versendet werden.	<p>eine Stabilisierung der Probe von mindestens 3 Tagen gewährleisten soll, nicht adäquat.</p> <p>Entweder müsste der Probenpuffer die Probe über einen längeren Zeitraum bei RT stabilisieren, oder die Probe müsste z.B. in nativer Form gefroren oder gekühlt beim Patienten verwahrt und ebenso sowohl an den Arzt als auch an das Labor transportiert werden.</p> <p>Eine direkte Rücksendung der Stuhlprobe durch den Patienten direkt an das Labor – analog dem Vorgehen z.B. in Holland durch einen vorfrankierten Rücksendeumschlag – könnte das oben geschilderte Problem ebenfalls vermeiden und wird sicherlich zu einer höheren Compliance führen.</p>	auch auf Grund des Patientenrechtegesetzes notwendig.
37	DGEpi	(7) Die Versicherten sollen bei der Ausgabe des Testes verständlich darauf hingewiesen werden, dass sie die Probe spätestens am Tag nach der Abnahme beim ausgebenden Arzt abgeben.	<p>Eine Alternative zur Abgabe der Stuhlprobe beim Arzt ist das <u>direkte Einsenden</u> der Probe an das Labor. Letzteres ist das übliche Vorgehen in anderen europäischen Ländern und hat gegenüber der Abgabe beim Arzt Vorteile:</p> <p>A) Dem Teilnehmer bleibt ein weiterer Gang zum Arzt erspart, d.h. die Logistik ist einfacher, was sich erwartungsgemäß positiv auf die Teilnehmeraten auswirken sollte und einer Benachteiligung von Personen, die in strukturschwachen Regionen leben, entgegenwirkt.</p> <p>B) Es ist davon auszugehen, dass es die Zeit von der Probensammlung bis zur Probenanalyse verkürzt und das angestrebte, maximale Zeitfenster von 3 Tagen eher eingehalten werden kann. Trotz der Ver-</p>	Eine direkte Rücksendung der Stuhlprobe durch den Patienten an das Labor – analog dem Vorgehen z.B. in Holland durch einen vorfrankierten Rücksendeumschlag – ist bisher nicht geplant, könnte aber bei Bedarf später eingeführt werden. Ein direkter Arzt-Patientenkontakt ist auch auf Grund des Patientenrechtegesetzes notwendig.

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
			<p>besserungen, die es bzgl. Stabilisierungspuffer in den vergangenen Jahren gegeben hat, sollte insbesondere in den heißen Sommermonaten eine Überschreitung dieses Zeitfensters vermieden werden. Untersuchungen des NHS Bowel Cancer Screening Programms in England zeigten, dass bei einer Außentemperatur von 35°C der Hämoglobin-Gehalt von gelagerten Stuhlproben innerhalb von 2-3 Tagen um 50% abgenommen hat (4).</p> <p>Mögliche Bedenken, dass der Postversand von Stuhlproben in Deutschland problematisch ist und zu einer nicht vertretbaren Kostensteigerung führen würde, können entkräftet werden. Seitens der Deutschen Post gibt es bzgl. Vorsorgeuntersuchungen für im Stuhl enthaltenes Blut spezifische Vorgaben, was die Verpackung und den Versand betrifft. Es ist eine auslaufsichere Innen- und Zwischenverpackung, ein aufsaugendes Material sowie eine reißfeste Außenverpackung erforderlich und der Versand hat als Groß- oder Maxibrief zu erfolgen (5). Unter Berücksichtigung dieser Vorgaben ist zu erwarten, dass Verpackungs- und Versandkosten insgesamt unter €2,45 liegen.</p>	
38	Mast Diagnostica GmbH	(7) Alternativ sollte auch noch die Option für den Postversand der Probe direkt an das Labor (ggf. Arzt) möglich sein.	Die direkte Probenrückgabe beim Arzt ist mit einem erneuten Arztbesuch verbunden. Teilnehmer aus strukturschwachen Gebieten wären deutlich benachteiligt, da sie einen erheblich größeren Aufwand haben, um ihre Proben zurückzugeben. Eine direkte Probenrückgabe kann auch für viele andere Menschen aus unterschiedlichen Gründen (mangelnde Mobilität, Zeit etc.) einen	Eine direkte Rücksendung der Stuhlprobe durch den Patienten an das Labor – analog dem Vorgehen z.B. in den Niederlanden durch einen vorfrankierten Rücksendeumschlag – ist bisher nicht geplant, könnte aber bei Bedarf später eingeführt werden. Ein direkter Arzt-Patientenkontakt ist auch auf Grund des Patientenrechtegesetzes

C STELLUNGNAHMEVERFAHREN VOR ABSCHLIEßENDER ENTSCHEIDUNG DES G-BA

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
			Hindernisgrund darstellen und zu geringer Beteiligung an dieser Früherkennungsmaßnahme führen. Um eine möglichst hohe Akzeptanz und Beteiligungsrate bei der Bevölkerung zu erzielen, sollte den Screening-Teilnehmern alternativ zu einer direkten Probenrückgabe beim Arzt auch ein Probenrückversand per Post angeboten werden. Der Postversand der Stuhlproben, die sich in den Probenahmebehältern befinden, ist folgendermaßen möglich: Diese Proben fallen nicht unter die Vorschriften der UN3373 für potentiell infektiöses Material, allerdings müssen in Deutschland einige gesonderte Verpackungsvorschriften der Deutschen Bundespost eingehalten werden (3-teilige Verpackung, auslaufsichere Sekundärverpackung mit absorbierendem Material, reißfester Umschlag, Versand als Maxi- oder Großbrief). Derartige vorgefertigte und voradressierte (ggf. frankierte) Rücksendeumschläge könnten auf Wunsch vom Arzt ausgeteilt werden. Die großen nationalen Screening-Programme in Frankreich, UK und Holland basieren alle auf diesem Proben-Rückversand per Post.	notwendig.

C-1.6.9 Bezug zu den Tragenden Gründen

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
39	DEGAM	S.6/9 Auf die Vorgaben in § 4a Medizinprodukte-	Die DEGAM sieht hier folgendes Dilemma: Die systematische Erfassung des Anteils an positiven und verwertbaren iFOBT erlaubt keine Evaluation des Nutzens des	Wie in den TrGr bereits ausgeführt, sind die Beratungen zur Etablierung eines organisierten Darmkrebsfrüherkennungsprogramms noch nicht abge-

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
		<p>Betreiberverordnung, welcher die Etablierung eines Qualitätssicherungssystems sowie die Teilnahme an externen Qualitätssicherungsmaßnahmen (Ringversuche) fordert, wird hingewiesen. Die Darmkrebsfrüherkennung soll in ein organisiertes Früherkennungsprogramm gemäß § 25a SGB V weiterentwickelt werden. Dieses Programm soll u. a. eine systematische Erfassung, Überwachung und Verbesserung der Qualität des Früherkennungsprogramms umfassen. Die Beratungen hierzu sind noch nicht abgeschlossen. Bis die Strukturen des organisierten Darmkrebscreenings etabliert sind, werden die Jahresberichte von den Kassenärztlichen Vereinigungen differenziert nach</p>	<p>iFOBT in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte. Es handelt sich lediglich um eine Beobachtung (Beschreibung), nicht um eine Evaluation (Nutzenbewertung).</p> <p>Die DEGAM sieht folgende Erfordernisse: Die einzig zuverlässige Möglichkeit den Nutzen zu evaluieren ist eine randomisiert klinische Studie mit den Endpunkten krebsspezifische und Gesamtmortalität. Ein Nutzenbeleg durch eine solche Studie wird vom Council of the European Union gefordert, liegt aber für iFOBT nicht vor - http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:327:0034:0038:EN:PDF</p> <p>Eine weniger aussagekräftige, aber leichter durchführbare Alternative könnte bestehen in einer begleitenden Beobachtung: für diese wäre es erforderlich, eine neue, für den immunologischen Test spezifische EBM-Abrechnungsziffer beim ausgebenden Arzt und eine davon unterschiedliche neue spezifische EBM-Abrechnungsziffer für den Laborarzt zu definieren.</p> <p>Bislang gab es <i>die</i> EBM-Ziffer 01734¹⁶: „Test auf okkultes Blut im Stuhl“. Diese Ziffer sollte auch in Zukunft nur noch für den gFOBT angewandt werden. Nur so sind gFOBT und iFOBT künftig auseinander zu halten.</p> <p>Nur wenn es eine für den iFOBT spezifische EBM Abrechnungsziffer für den Laborarzt gibt, kann die Teilnehmerate in Abrechnungsdaten direkt gemessen wer-</p>	<p>schlossen.</p> <p>Im Allgemeinen wird für neue Früherkennungsuntersuchungen ein Nutznachweis aus randomisierten kontrollierten Studien gefordert.</p> <p>G-FOBT und i-FOBT messen beide okkultes Blut im Stuhl. Dieser Parameter ist ein indirekter Hinweis auf ein kolorektales Karzinom oder dessen Vorstufen, da diese häufiger bluten als die gesunde Darmschleimhaut. Es wird davon ausgegangen, dass der belegte Nutzen des gFOBT hinsichtlich der Senkung der Inzidenz und Mortalität des kolorektalen Karzinoms auf den iFOBT übertragen werden kann und die Ergebnisse der vorliegenden Testgüte-Studien somit als ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für den iFOBT gewertet werden können.</p> <p>Die Festlegung von EBM-Ziffern ist nicht Aufgabe des G-BA. Es ist davon auszugehen, dass nachdem der immunologische Test den guajakbasierten Test ersetzen wird, es dementsprechend eine EBM-Ziffer geben wird.</p>

¹⁶ Definition für EBM Ziffer 13423: Zusätzliche Leistung(en) im Zusammenhang mit den Gebührenordnungspositionen 13421 oder 13422 Fremdkörperentfernung(en) und/oder Polypektomie(n) von Polypen mit einer Größe > 5 mm mittels Hochfrequenzdiathermieschlinge und/oder Schlingenbiopsie(n) mittels Hochfrequenzdiathermieschlinge und/oder Blutstillung(en)

C STELLUNGNAHMEVERFAHREN VOR ABSCHLIEßENDER ENTSCHEIDUNG DES G-BA

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
		den verwendeten Tests und der Testcharge aggregiert und auf Anfrage der vom G-BA bestimmten Stelle für die systematische Erfassung des Anteils an positiven und verwertbaren iFOBT	<p>den. Positive iFOBTs können erkannt werden an einer kurze Zeit später dokumentierten Koloskopie - und damit an den entsprechenden EBM-Ziffern:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 01741 „Darmspiegelung (Koloskopischer Komplex“) als Screeningmaßnahme oder • 13421 „KoloskopischerKomplex“als kurative Maßnahme oder • 13422 „(Teil)-Koloskopischer Komplex“ <p>Eine Koloskopie nach positivem iFOBT wäre als 2. Stufe eines Screening-Staffeltestes anzusehen und damit im Screening-Setting abzurechnen mit 01741. Die Ziffern 13421 und 13422 bleiben der Abklärung symptomatischer Personen vorbehalten (kurative Koloskopie).</p> <p>Eine positive Koloskopie wäre in den Abrechnungsdaten zu erkennen an einer Biopsieentnahme bzw. Schlingenabtragung (EBM-Ziffer 01742 für Abtragung von Polypen oder EBM-Ziffer 13423¹⁷ oder einer „Histologie bei Früherkennungskoloskopie“ (EBM-Ziffer 01743)“. Eine positive Krebs-Histologie wäre in Abrechnungsdaten zu erkennen an einer erstmalig auftretenden gesicherten Diagnose „kolorektales Karzinom; ICD10: C18-C21“.</p> <p>Nur wenn alle Stufen der Testkaskade in den Abrechnungsdaten eindeutig definiert sind, wird eine Evaluation des Screeningprogramms möglich sein. Inzidenz und tumorspezifische Mortalität für das kolorektales Karzinom</p>	

¹⁷ Definition für EBM Ziffer 13423: **Zusätzliche Leistung(en) im Zusammenhang mit den Gebührenordnungspositionen 13421 oder 13422** Fremdkörperentfernung(en) und/oder Polypektomie(n) von Polypen mit einer Größe > 5 mm mittels Hochfrequenzdiathermieschlinge und/oder Schlingenbiopsie(n) mittels Hochfrequenzdiathermieschlinge und/oder Blutstillung(en)

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
			<p>wären so in Abhängigkeit vorausgegangener Screeninguntersuchungen bestimmbar.</p> <p>Wünschenswert wäre außerdem ein zentraler Versand mit Erfassung des Versanddatums in den Abrechnungsdaten, so dass man die Wirkung der Einladung ebenfalls messen könnte.</p> <p>Wird auf den zentralen Versand im Sinne eines niedrighwelligen Angebots verzichtet, ist mit Verzerrungen zu rechnen, indem besonders die an Früherkennung Interessierten die Angebote wahrnehmen und Personen mit wenigen Arztkontakten eher nicht erreicht werden (Healthy Screenee Bias).</p> <p>Weitere Information zum Kontext:</p> <p>Brüchert T; Giersiepen K:Darmkrebsvorsorge: Angebot sollte reformiert werden. DtschÄrztebl2014; 111: A-19</p>	
40	VDGH	Zu 2.1 der Tragenden Gründe: Berücksichtigung von alternativen Testmethoden im Rahmen des Darmkrebscreenings	Der VDGH möchte wiederholt darauf hinweisen, dass neben dem für das Darmkrebscreening bewerteten iFOBT weitere labordiagnostische Testmethoden im deutschen Markt zur Verfügung stehen. Es fehlen aus Sicht des VDGH belastbare Gründe, warum weiterhin nur iFOBT-basierende Darmkrebscreenings in die Bewertung des G-BA eingeflossen sind und die Studienlage anderer Methoden außen vor gelassen wurde. Die in den Tragenden Gründen unter 2.1 aufgeführte Überlegung, dass „davon ausgegangen wird, dass der belegte Nutzen des gFOBT hinsichtlich der Senkung der Inzidenz und der Mortalität des kolorektalen Karzinoms auf den iFOBT übertragen werden kann und die Ergebnisse	<p>Der Einsatz von gFOBTs ist bereits Teil der Früherkennung auf Darmkrebs gem. der Krebsfrüherkennungsrichtlinie.</p> <p>Sowohl bei gFOBT als auch beim iFOBT handelt es sich um Testmethoden auf okkultes Blut im Stuhl.</p> <p>Aus Sicht des G-BA ist daher das methodische Vorgehen im MDS-Bericht vertretbar, dass aufgrund des belegten Nutzens des gFOBT hinsichtlich der Senkung der Inzidenz und der Mortalität des kolorektalen Karzinoms dies auch auf den iFOBT übertragen werden kann.</p>

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
42		Zu 2.2.3 der Tragenden Gründe: ISO 15189 Akkreditierung	<p>des „Zusatznutzens“ als auch des „Hinweises“ irreführend gewählt sind. Beide Begriffe sind den gesetzlichen Regelungen des §§ 35a Abs. 1 Nr.3 SGB V bzw. dem allgemeinen Methodenpapier des IQWiG Version 4.2. Abschnitt 3.1.4 entnommen.</p> <p>Die Prüfung eines „Zusatznutzens“ ist hierbei vom Gesetzgeber alleine für die Bewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen vorgesehen. Ein IVD Test liefert hingegen diagnostische Informationen und kann keinen Zusatznutzen i.S.d. Arzneimittelbewertung nach § 35a SGB V nachweisen.</p> <p>Weiterhin sprechen auch die entsprechenden Paragraphen im 2. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA für die Bewertung von medizinischen Methoden vom Nachweis eines Nutzens und nie von einem Zusatznutzen der zu prüfenden Methode.</p> <p>Der Begriff des „Hinweises“ im Zusammenhang mit einem Nutznachweis ist in den entsprechenden Paragraphen im 2. Kapitel der Verfahrensordnung des GBA nicht zu finden.</p> <p>Die Entscheidung wurde daher auf der Feststellung von Bewertungsmaßstäben getroffen, die für die Bewertung von Arzneimitteln eingeführt worden sind und für die Bewertung von In Vitro Diagnostika nicht vorgesehen sind.</p> <p>Sollte der G-BA die Durchführung des Screenings alleine durch ISO 15189-akkreditierte Labore zulassen, erfolgt hierdurch eine Zwangsakkreditierung durch die</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Weder im Richtlinienentwurf noch in den Tragen-</p>

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
			<p>Hintertür. Die alleinige Durchführung des Screenings durch ISO-akkreditierte-Labore lehnt der VDPH aus den folgenden Gründen ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mit Hinweis auf die bestehende RiLi BÄK, deren verpflichtende Anwendung über § 4a Medizinbetrieberverordnung für alle medizinischen Labore gilt, hat Deutschland im Konsens mit allen betroffenen Stakeholdern auf eine verpflichtende Akkreditierung verzichtet. Da man ein alternatives Qualitätsinstrument mit allen beteiligten Stakeholdern aufgebaut hat, besteht nicht die Notwendigkeit für eine Akkreditierungsverpflichtung aus Qualitätsgründen. - Ein wichtiges Kriterium für die Einführung der RiLi BÄK war zudem dem Erhalt einer flächendeckenden labormedizinischen Versorgung geschuldet. Kleinere Labore können den bürokratischen Aufwand einer Akkreditierung vielfach nicht schultern. - Das Beispiel Frankreich zeigt, wie eine Zwangsakkreditierung binnen kurzer Zeit die Laborlandschaft zugunsten großer Laborbetreiber verändert. - Als Mitglied des Beirates der RiLi BÄK sind uns keine Gründe bekannt, die annehmen lassen, dass die Anwendung der RiLi BÄK im Vergleich zur ISO 15189 zu einer schlechteren Qualität bei der Durchführung labormedizinischer Leistungen führt. Eine Begründung für die Einschränkung auf die ISO-akkreditierten Labore findet sich weder in den Tragenden Gründen noch in der Zusammenfassenden Dokumentation. <p>Die Anwendung der RiLi BÄK wird schon heute über §</p>	<p>den Gründen wird die Einhaltung der DIN ISO 15189 gefordert.</p> <p><u>GKV-SV:</u> Die Durchführung des immunologischen Stuhltests setzt daher eine Genehmigung gemäß der Vereinbarung zu den Laboratoriumsuntersuchungen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur Ausführung und Abrechnung von Leistungen nach den Gebührenordnungspositionen des 4. Abschnitts 32.3 Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) voraus. Dies entspricht so genannten Speziallaboren.</p>

C STELLUNGNAHMEVERFAHREN VOR ABSCHLIEßENDER ENTSCHEIDUNG DES G-BA

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
43		Zu 6. Fazit: Anmerkung zum Fazit	<p>25 Abs. 7 des Bundesmantelvertrags in der vertragsärztlichen Versorgung garantiert. Nunmehr für bestimmte Laborleistungen eine ISO- Akkreditierung als Durchführungs- und Abrechnungs-voraussetzung einzuführen, steht im Widerspruch zu der gesetzlichen Regelung.</p> <p>Der G-BA rechnet mit einer Testanzahl von ca. 4 Millionen. Die zur Verfügung stehenden Labore für die Testarbeit sollten auch aus diesem Grund nicht künstlich durch eine Akkreditierung minimiert werden.</p> <p>Die Formulierung unter „...das der Schnelltest auf occultes Blut mit quantitativen iFOBTs durchgeführt wird...“ ist in sich widersprüchlich und sollte sprachlich angepasst werden.</p>	Der Stellungnahme wird gefolgt und der Begriff "Schnelltest" durch den Begriff Test geändert. Die Tragenden Gründe werden entsprechend angepasst.
44	ScheBo Biotech AG	Zu 2.1 Tragende Gründe: Einseitige Auswahl, keine alternativen Testmethoden zum Darmkrebscreening	Es ist nicht nachvollziehbar, warum nur iFOBT-basierte Tests zum Darmkrebscreening in der Bewertung des G-BA berücksichtigt werden sollen und andere Methoden bisher keine Berücksichtigung finden. Sämtliche Tests, welche die im Beschlussentwurf unter I.2.(1) genannten Kriterien erfüllen wie Sensitivität, Spezifität, Stuhlprobenentnahmesystem, stabilisierte Stuhlprobe sowie eine Veröffentlichung zum jeweiligen Test, die darlegt, dass der Test die Kriterien erfüllt, sollten zum Früherkennungsprogramm zugelassen werden. Da sich die Höhe der Sensitivität und Spezifität nach dem sogenannten Goldstandard Endoskopie richtet, ist es unerheblich, welche Testmethode oder welchen Analyten man bestimmt.	Vgl. Würdigung Nr. 40

C-1.6.10 Allgemein

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
45	Orion Diagnostica Oy	Definition des klaren Oberziels und Unterzielen die eine Erreichung sicherstellen	Oberziel: Verbesserung der Darmkrebsvorsorge in Deutschland; Unterziele, die dazu führen sind: 1. Eine qualitative Optimierung der stuhltestbasierten Darmkrebsvorsorge 2. Sicherung und ggf. Steigerung der Teilnehmeraten an der Darmkrebsvorsorge	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
46		Alle aufgeführten Anmerkungen beziehen sich ausschließlich auf die Positionen 1.	Da die Positionen 2 für alle Beteiligten nur mit zusätzlichem Verwaltungsaufwand ohne zusätzlichen Qualitätsgewinn verbunden wären, lehnen wir diese Positionen ab.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
47	DGIM	Die DGIM sieht mit der Umsetzung auf ein iFOBT basiertes Screening eine wichtige gesundheitspolitische Forderung erfüllt. Den Qualitätskriterien kann uneingeschränkt zugestimmt werden. Die ausschließliche Fokussierung auf quantitative Stuhltests stößt allerdings auf Bedenken.	Gerade die Hausärzte haben jahrzehntelange Erfahrungen mit qualitativen Stuhltests und ganz erheblich zur langjährigen Umsetzung des Darmkrebsscreening beigetragen. Hausärzte spielen nach wie vor eine zentrale Rolle bei der Beratung zu Vorsorge- und Früherkennungsmaßnahmen und sollen das auch weiter bleiben (Nationaler Krebsplan). Eine Umsetzung auf alleinige quantitative Tests würde zum einen ihre Rolle sehr einschränken und damit die Wirksamkeit gefährden, zum anderen unberücksichtigt lassen, dass wissenschaftliche Daten die Gleichwertigkeit beider Testverfahren bestätigt haben (siehe: Immunologische Stuhltests: Gutachten zum Vergleich immunologischer Stuhltests mit Guajak-basierten Stuhltests in der Darmkrebsfrüherkennung, Version 1.2, Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der	Ärztinnen und Ärzte, die Krebsfrüherkennungsuntersuchungen oder Gesundheitsuntersuchungen durchführen können den Test ausgeben. Damit auch viele Hausärzte.

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
48		Zielgruppe sind wie bisher asymptomatische Personen beiderlei Geschlechts vom 50. bis 75. Lebensjahr (ab 50 Beratungsgespräch und Stuhltest, ab 55. alternativ auch Koloskopie)	<p>Krankenkassen e.V. (MDS) 2014).</p> <p>Die DGIM schlägt daher vor, zumindest in der Einführungsphase beide Testverfahren zuzulassen unter der Voraussetzung, dass die in §39 (1) aufgelisteten Qualitätskriterien für den jeweiligen Test sowie eine externen Qualitätssicherung wie unter (4) aufgeführt gewährleistet sind.</p> <p>Zahlreiche Daten belegen, dass Männer früher als Frauen ein Risiko für Darmkrebs entwickeln (Ferlitsch M, et al., JAMA. 2011;306:1352-8. Kolligs F T et al., PLoS One. 2011; 6: e20076.)</p> <p>Die DGIM empfiehlt daher zu beraten, ob Beratungsgespräch und Stuhltest Männern nicht schon mit 45. Jahren und eine Darmspiegelung mit 50 Jahren angeboten werden sollten.</p>	<p>Wie in den TrGr bereits ausgeführt, sind die Beratungen zur Etablierung eines organisierten Darmkrebsfrüherkennungsprogramms noch nicht abgeschlossen.</p> <p>Die Altersgrenzen werden im Rahmen des organisierten Screenings überprüft.</p> <p>RKI-Zahlen belegen, dass in der Altersspanne 50 bis 55 es eine deutliche Risikosteigerung bei Männern gibt. Deshalb wurde die Altersgrenze so gewählt. In der Altersgruppe ab 45 gibt es diesen Unterschied fast nicht.</p>
49	CARE diagnostica	Grundsätzliches	Die unterschiedlichen Methoden haben eines gemeinsam: zum Schluss muss das Ergebnis zwingend darstellen, ob eine Koloskopie veranlasst wird (S3 Leitlinien). Dabei ist es unerheblich, ob der qualitative Test ein positives Ergebnis direkt ausweist, oder ein bestimmter Wert beim quantitativen Test als positiv bewertet wird. Auf keinen Fall darf es der Bewertung des einzelnen Arztes oder Labors überlassen sein, diesen Schwellenwert festzulegen. Das könnte dazu führen, dass bei niedrigem Koloskopieaufkommen der Schwellenwert reduziert	<p><u>GKV-SV/PatV:</u></p> <p>Die Festlegung des Anteils an positiven iFOBT („Positivitätsrate“) dient als Anhalt für die Einstellung des Schwellenwertes. Die Detektionsraten für fortgeschrittene Adenome und kolorektale Karzinome können bei gleicher „Positivitätsrate“ jedoch schwanken, da die Häufigkeit beispielsweise vom Lebensalter der teilnehmenden Versicherten abhängt.</p>

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
50		qualitativ- Tests quantitative	<p>wird. Wissenschaftlich gibt es keinen Hinweis, dass viel Blut eine ernste und wenig Blut eine harmlose Erkrankung erwarten lässt.</p> <p>Die Testgüte beider Verfahren ist gleich (tragende Gründe 2.2.1.2). Der Vorteil der quantitativen Verfahren wird mit besserer Steuerung und Qualitätssicherung angegeben. Es ist nicht nachgewiesen, dass ein vollautomatisches System einem nicht vollautomatisierten überlegen ist. Der Begriff "vollautomatisiert" ist für iFOBT nicht definiert. Der Wortlaut: "Hochdurchsatzverfahren" ist nicht zielführend, die Geschwindigkeit der Analyse beeinflusst das Ergebnis bzw. den Erfolg des Screeningverfahrens nicht. Eine vollautomatisierte Lösung mit Probenhochdurchsatz wird in Deutschland zur Monopolstellung eines Anbieters führen. Die Qualitätssicherung soll von den Laboren durch Jahresberichte belegt werden, welche 3 Monate nach Jahreschluss erstellt sein müssen. Wenn die Methode sich dann als nicht sicher herausstellt, sind mehr als 15 Monate falsche Tests eingesetzt worden.</p>	<p>Statt der Verwendung des Begriffs „vollautomatisiertes Hochdurchsatzverfahren“ sollte der Begriff automatisiertes Verfahren“ verwendet werden, der u.a. auch in der o.a. Europäischen Richtlinie verwendet wird.</p> <p>Dem Vorschlag des Stellungnehmers wird gefolgt.</p> <p>Eine kurzfristigere Rückmeldung wäre wünschenswert aber auf Grund der gegebenen Strukturen problematisch in der Umsetzung.</p> <p>Der Richtlinienentwurf wird angepasst. Die Berichte müsse nun quartalsweise mit der Abrechnung bei den KVen eingereicht werden.</p>
51		bewährtes System Arztpraxis	<p>Seit 1977 wird die Darmkrebsfrüherkennung mit qualitativen Tests durchgeführt. Schon der einfache Guajak Test hat seine Wirksamkeit nachgewiesen, eine signifikante Reduktion der Mortalität (Mandel-Studie und andere [1-3]) ist bewiesen. Das System Testausgabe mit Testentwicklung in der Arztpraxis hat demnach funktioniert. Die Weiterentwicklung des gFOBT zum iFOBT (qualitativ) ist durch viele klinische Studien begleitet und in seiner besseren Wirksamkeit bestätigt worden. Das</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
52		Probenversand	<p>Handling dieser Tests ist auch für die Arztpraxis wesentlich einfacher und sicherer geworden.</p> <p>Der Probenversand in der einzelnen Praxis ist nicht erforderlich. Aufgrund der Vorgabe: quantitativ mit hohem Probendurchsatz wird es in Deutschland wenige Laborstandorte geben. Bei ausgegebenen 4,7 Millionen Tests und einer Rücklaufquote von 70% ist das Probenaufkommen ca. 13.000 pro Arbeitstag. Die hohen Beschaffungskosten von 70.000 bis 100.000 € pro Gerät wird die Zahl der Geräte zusätzlich reduzieren. Es wird also weniger als 15 Standorte in Deutschland geben, in denen Proben bearbeitet werden können. Das sind Einzugsgebiete in Quadraten mit ca. 180 km Seitenlänge. Damit ist die geforderte Entwicklung des Tests in 3 Tagen nach Beprobung (tragende Gründe 2.2.2) unter realistischen Bedingungen häufig nicht möglich. Die Alternative ist, die Proben auf mehr Labore zu verteilen: auf alle: 500 Labore = Probenaufkommen 24 Tag /Labor 250 Labore = Probenaufkommen 48 Tag /Labor 100 Labore = Probenaufkommen 120 Tag /Labor</p> <p>Nicht berücksichtigt ist das Problem Geräteausfall bzw. Back-up System. Das Labor müsste also entweder über ein teures Zweitgerät verfügen oder die Proben bei Geräteausfall zum nächsten Labor in 180 km Entfernung transportieren oder die 1000 Einsender bzw. Patienten zur erneuten Probenabgabe auffordern. Der Beschlussentwurf sieht eine Benachrichtigung der Patienten bei negativem Testausgang grundsätzlich nicht vor (I 2.(8)). Das muss dem Patienten bei der Testabgabe mitgeteilt</p>	<p>Der Beschlussentwurf sieht eine Benachrichtigung der Patienten bei negativem Testausgang grundsätzlich nicht vor.</p> <p>Der G-BA geht davon aus, dass die Versicherteninformation dies gegenüber den Versicherten klarstellt.</p>

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung															
53		Probenstabilität	<p>werden. Im Umkehrschluss wird der nötige Telefonanruf bei positivem Testausgang beim Patienten Angst auslösen, verstärkt, wenn der Arzttermin für das nötige Gespräch nicht am gleichen Tag erfolgen kann.</p> <p>Die schlechte Stabilität der Probe in Puffersystemen, die bei quantitativen FIT verwendet werden, wurde schon mehrmals diskutiert [4,5]. Auch in der Studie aus dem Jahr 2014 ist die Positivrate stark abhängig von der Umgebungstemperatur [6]: 10-14°C - 5.6%, 15-19°C-4.4%; 20-24 °C- 3.9%; > 25°C - 3.6%. Die Probleme mit Probenstabilität bei quantitativen FIT trotz versprechender Ergebnisse bei Evaluierung der Stabilität im Labor [7] sind noch nicht behoben. Die obige Darstellung zeigt, dass es jahreszeitlich bedingte Positivitätsraten geben wird.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. In einer anderen Stellungnahme (vgl. Nr. 8) wird ausgeführt, dass sich die Probenstabilität verbessert habe und sogar 7 Tage betrage.															
54		Definierte Stuhlmenge	<p>Stuhlaufnahmen liefern bei vollautomatischen Analysatoren selten die definierte Stuhlmenge, auch unter Laborbedingungen:</p> <table border="1" data-bbox="750 1069 1370 1332"> <thead> <tr> <th></th> <th>Hersteller Angabe, mg</th> <th>Evaluierung [7], mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HM-JACKarc</td> <td>2</td> <td>4 (±1.2)</td> </tr> <tr> <td>NS-Plus C15</td> <td>10</td> <td>14 (±3.9)</td> </tr> <tr> <td>OC-Sensor</td> <td>10</td> <td>15 (±2.0)</td> </tr> <tr> <td>FOB Gold/ BioMajesty</td> <td>10</td> <td>16 (±2.8)</td> </tr> </tbody> </table> <p>In der Beurteilung Sektorenübergreifende Bewertung</p>		Hersteller Angabe, mg	Evaluierung [7], mg	HM-JACKarc	2	4 (±1.2)	NS-Plus C15	10	14 (±3.9)	OC-Sensor	10	15 (±2.0)	FOB Gold/ BioMajesty	10	16 (±2.8)	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	Hersteller Angabe, mg	Evaluierung [7], mg																	
HM-JACKarc	2	4 (±1.2)																	
NS-Plus C15	10	14 (±3.9)																	
OC-Sensor	10	15 (±2.0)																	
FOB Gold/ BioMajesty	10	16 (±2.8)																	

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
55		Qualitätssicherung in der Praxis gut realisierbar	<p>(B2 -Quantitative Tests) wird definiert : "Die heterogene Beschaffenheit des Stuhls macht es unmöglich, reproduzierbare Proben zu gewinnen ... " "So sind die Ergebnisse der quantitativen Tests nicht als quantitative, sondern eher nur als semiquantitative anzusehen" (a.a.O.).</p> <p>Die Erfassung der Positivitätsrate ist ein Hinweis auf die Qualität, kein Beweis. Wichtigste Testgütekriterien des iFOBT sind eine möglichst hohe Detektion von Karzinomen sowie fortgeschrittener Adenome (Tragende Grüne 2.2.1.3). Um diese Testgüte zu bestimmen, sollte im Rahmen der Qualitätssicherung das positive Testergebnis mit dem Ergebnis der Koloskopie abgeglichen werden. Hierzu müsste, wie bereits vom DKFZ vorgeschlagen [8], die seit Jahren bereits sehr erfolgreich praktizierte Dokumentation der Vorsorgekoloskopien in einem nationalen Register um die Dokumentation der Koloskopien ergänzt werden, welche aufgrund eines positiven iFOBT erfolgen. Damit lässt sich die Testgüte sehr gut in der Arztpraxis evaluieren. Die Daten müssten nur noch (elektronisch) gesammelt werden.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
56		Quantitative Test in der Arztpraxis – die eigentliche Lösung	Das Problem der Probenstabilität durch zusätzliche Transportwege existiert in der Praxis nicht, der Test kann nach Eingang direkt entwickelt werden. Dazu muss der Testhersteller der Arztpraxis ein Gerät zur Verfügung stellen, welches die Probenkassette misst und ein quantifiziertes Ergebnis ausweist. Eine zusätzliche Protokollierung mit Erfassung der Positivitätsrate ist ohne großen bürokratischen Aufwand möglich. Diese Raten könnten auch elektronisch übermittelt werden. Interne	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
57		Honorar	<p>Qualitätskontrollen durch den Hersteller können periodisch einer kontrollierenden Stelle zur Verfügung gestellt werden. In der Praxis kann die Benachrichtigung über das Testergebnis zeitnah und - falls nötig - verbunden mit einem Arztgespräch erfolgen.</p> <p>Die Einführung des iFOBT sollte mit der Wahlmöglichkeit qualitativ oder quantitativ verbunden sein. Quantitativ kann durchaus auch in der Praxis erfolgen. Damit der Arzt frei entscheiden kann, ist es nötig, die Honorare zu teilen nach ärztlicher Leistung- Testausgabe und Entwicklung- und (bei positiven) Testbesprechung. Ärzte, die den Test selbst in der eigenen Praxis weiter durchführen wollen, müssen dazu auch das entsprechende Honorar erhalten.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Nachdem der immunologische Test den guajakbasierten Test ersetzen wird, wird es dementsprechend eine EBM-Ziffer geben.</p>
58	DEGAM		<p>3. Die DEGAM ist besorgt, dass auch bei der Einführung dieser Screening-Methode ein zentraler bei der Einführung anderer Screening-Verfahren (Koloskopie, Hautkrebs-Screening) unterlaufener Fehler reproduziert werden könnte: Es wird ein Verfahren implementiert, ohne zeitgleich auf Evaluationsmöglichkeiten zu achten. Nach vollzogener Implementierung sind dann valide Untersuchungen zur Effektivität kaum noch möglich.</p> <p>4. Darum sollte die Einführung des iFOBT als Kassenleistung sowie eines organisierten Früherkennungsprogrammes gemäß § 25a SGB V zeitsynchron erfolgen und von Anfang an adäquate Voraussetzungen für eine unmittelbar begleitende Evaluation bieten.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Es ist davon auszugehen, dass die Einführung des iFOBT zeitlich nicht wesentlich vor der Einführung des organisierten Darmkrebscreenings erfolgt.</p> <p>Nachdem der immunologische Test den guajakbasierten Test ersetzen wird, wird es dementsprechend eine EBM-Ziffer geben.</p>

C STELLUNGNAHMEVERFAHREN VOR ABSCHLIEßENDER ENTSCHEIDUNG DES G-BA

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
			5. Die DGEAM bittet sowohl den G-BA als auch den Bewertungsausschuss, auf eine synchrone Einführung des neuen iFOBTs mit einer entsprechenden Anpassung der EBM-Abrechnungsziffern zu achten bzw. die Einführung des Testes mit der Einführung neuer GOP im EBM zu verknüpfen. Nur so wird eine spätere Evaluation der jetzt erfolgenden Intervention aus Routedaten möglich sein.	
59	Mast Diagnostica GmbH	Neue EBM-Ziffer	<p>Es muss eine neue EBM-Ziffer zur Abrechnung der quantitativen immunologischen Tests erstellt werden.</p> <p>Weiterhin wäre es sinnvoll, eine gesonderte EBM-Ziffer für die Koloskopien zu erstellen, die zur Abklärung von positiven FIT-Tests durchgeführt werden (In Abgrenzung zur Vorsorgekoloskopie oder kurativen Koloskopie). Dieses würde die Ermittlung der Beteiligungsrate an Nachsorgekoloskopien in Bezug auf positive FIT-Tests sowie eine Zuordnung der verschiedenen Koloskopie-Ergebnisse ermöglichen.</p>	Nachdem der immunologische Test den guajakbasierten Test ersetzen wird, wird es dementsprechend eine EBM-Ziffer geben.
60	VDGH	Fazit des VDGH	<p>Der VDGH unterstützt nachdrücklich die Änderungen der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie, um das Darmkrebsscreening qualitativ zu verbessern. Jedoch haben wir, wie dargestellt, Zweifel bezüglich der alleinigen Anwendung des iFOBT im neu aufgestellten Screening, da eine Vielzahl an Testmethoden zur Verfügung stehen, die die gleichen – vom G-BA aufgestellten – Kriterien erfüllen können und damit qualitativ gleichwertig sind.</p> <p>Erwägenswert erscheint, auch bei der Neuausrichtung des Darmkrebsscreenings zunächst ein Optionsmodell</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

C STELLUNGNAHMEVERFAHREN VOR ABSCHLIEßENDER ENTSCHEIDUNG DES G-BA

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
			anzubieten und dieses dann nach einer zu definierenden Frist auszuwerten. Hierbei könnte sich der G-BA an den Eckpunkten des Zervix-Screenings ausrichten, die ein solches Optionsmodell vorsehen, um einen eindeutigen Nutznachweis zu erhalten und nicht schon im Vorfeld Testmethoden auszuschließen. Die Voraussetzungen für ein Optionsmodell lägen durch die vom G-BA geplante Dokumentation vor.	
61	ScheBo Biotech AG	Zu Beschlussentwurf: Keine belastbare wissenschaftliche Datenbasis für iFOBT Bewertung. Beauftragung IQWIG zur Nutzenbewertung	Die angeführten Studien und hier insbesondere das MDS-Gutachten liefern keine solide und überzeugende Datenbasis unter dem Gesichtspunkt einer evidenzbasierten Nutzenbewertung, wie sie allgemein üblich ist. Die zentrale Argumentation im MDS-Gutachten unter 5.3 mit der Anführung einer indirekten Nutzenbewertung über den Vergleich von Testgüte mit einem Verweis auf Lord et al. (87) hält einer Prüfung nicht stand. Zugleich werden die Inhalte im Sinne der Sache uminterpretiert. Lord spricht eben nicht davon, dass für Tests, die vorgeben das Gleiche zu messen - wie scheinbar gFOBT und iFOBT hier occultes Blut – ein Vergleich der Testgüte für einen indirekten Nutzenbeweis ausreichend seien, sondern vielmehr davon, dass alle neuen Tests im Vergleich zum alten zu berücksichtigen sind, welche strukturell dieselben Patienten, hier Darmkrebs und fortgeschrittene Adenome, erkennen. Die Struktur dieser erfassten bzw. nicht-erfassten Patienten ergibt sich aus dem Endoskopie-Ergebnis. Sofern der G-BA die im Beschlussentwurf festgelegten Kriterien zu Sensitivität und Spezifität umsetzt, sollte jeder Test bzw. Testmethode eingesetzt werden können, der diese Kriterien erfüllt.	Vgl. Würdigung Nr. 40 Der Stellungnehmer geht hier und im weiteren Verlauf sehr detailliert auf Aussagen aus dem MDS Gutachten ein. Das Gutachten des MDS ist zwar ein wichtiger Baustein der Entscheidung des G-BA, aber der G-BA macht sich nicht alle Einschätzungen des MDS Gutachtens zu Eigen.

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
62		Zu Beschlussentwurf: Sensitivität für kolorektale Karzinome oder fortgeschrittene Adenome mindestens 25% nicht besser als gFOB	<p>Auch ist anzumerken, dass die Publikation Lord et al. bis zum heutigen Tag keinerlei Berücksichtigung im Rahmen einer Nutzenbewertung gefunden hat und in der Literatur umstritten ist. Kritiker werfen dieser Veröffentlichung sogar vor, dass dieser Ansatz lediglich philosophisch ist und auf keinen Fall eine Nutzenbewertung mit patientenrelevanten Endpunkten ersetzen könne, wie dies in der evidenzbasierten Medizin im Rahmen einer Nutzenbewertung allgemein üblich ist. Es sollte das IQWiG mit der Prüfung der Nutzenbewertung beauftragt werden.</p> <p>Es ist vollkommen unklar, wie sich bei der Sensitivität die Höhe von 25% begründet. Damit wäre der iFOB nicht besser als der gFOB. Gleichzeitig würde dies bedeuten, dass bis zu 75% der Patienten übersehen werden. Dies ist für ein Screening-programm inakzeptabel.</p>	Die Testgütekriterien wurden anhand einer ergänzenden Auswertung des G-BA der in das MDS-Gutachten eingeschlossenen Studien abgeleitet (vgl. Kapitel B 3.3.2 der Zusammenfassenden Dokumentation). In Stellungnahmen, die im Rahmen der Ankündigung des Bewertungsverfahrens eingegangen sind, werden ähnliche Werte empfohlen.
63		Zu Beschlussentwurf, MDS Gutachten, Tragende Gründe und Zusammenfassende Dokumentation: Studienlage nicht ausreichend und mit methodischen Mängeln sowie nicht evidenzbasiert	Die in der zusammenfassenden Dokumentation in Tabelle 7 genannten relevanten Studienergebnisse sind nahezu alle nicht zu verwerten. Die Gründe hierzu im Einzelnen: Der gFOB wurde in diesen Studien nur mit 1 Stuhlprobe mit einem iFOB verglichen. Der gFOB muss aber nach Herstellervorgabe mit den Stuhlproben von 3 unterschiedlichen Tagen durchgeführt werden und dies wird auch in dem derzeitigen Krebsfrüherkennungsprogramm so praktiziert. Bereits Liebermann et al. konnten zeigen, dass bei einer Dreifachtestung mit dem gFOB bis zu 3,5-	Vgl. Würdigung Nr. 40 Eine statt drei Stuhlproben abgeben zu müssen wird als Vorteil angesehen. Es liegen keine Daten vor, wie häufig beim gFOBT tatsächlich drei Stuhlproben abgegeben wurden. Insofern hält der G-BA diesen Vergleich für akzeptabel.

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
64		Zu MDS-Gutachten: Schwammige Formulierung der zentralen Annahme im Gutachten und mangelnde evidenzbasierte Studienbasis	<p>fach mehr Patienten identifiziert werden können als im Vergleich zu einer Einfachtestung. Damit würden iFOB und gFOB zu gleichen Ergebnissen führen. Ebenso erfolgten diese Studien nicht unter Routinebedingungen. Die Proben wurden eingefroren.</p> <p>Die tragenden Gründe des G-BA beziehen sich vornehmlich auf die Ergebnisse des MDS-Gutachtens. Dieses Gutachten steht mit seinen Annahmen bereits per se im Widerspruch zu den eigenen formulierten Forderungen des MDS, wie es dieser beispielsweise im haus-eigenen IGEL-Monitor formuliert. Hier werden ausschließlich direkte nutzenbasierte randomisierte Studien mit patientenrelevanten Endpunkten gefordert. Von einem indirekten Nutzenbeweis über eine Testgüte war bisher nie die Rede.</p> <p>Das MDS-Gutachten bezieht sich mit seiner zentralen Aussage unter Punkt 5.3 Seite 18 und 19 auf Lord et al. und formuliert die überwiegende Zahl seiner Aussagen im Konjunktiv (mangels belegbarer Studienergebnisse zu diesen Aussagen) und vollzieht ebenso eine Umkehr der Beweislast hinsichtlich zukünftiger Studien, die erst einmal das Gegenteil des Behaupteten beweisen müssten.</p> <p>Als Beispiel hierzu: Zitat:“ Zum Vergleich des gFOBT mit dem iFOBT scheinen die von Lord definierten Voraussetzungen gegeben zu sein. Beide Tests messen denselben Parameter, okkultes Blut im Stuhl, weshalb davon auszugehen ist, dass die beiden Tests prinzipiell die gleichen Patienten als auffällig klassifizieren, die dann</p>	<p>Vgl. Würdigung Nr. 40</p> <p>Der G-BA ist sich über die Heterogenität der verwendeten Tests und Grenzwerte im Klaren. Es zeigt sich aber eine Tendenz, zu einheitlichen Grenzwerten.</p> <p>Diese Heterogenität ist aus Sicht des G-BA nicht ausschließlich negativ zu werten, sondern erhöht die Robustheit und die externe Validität der Ergebnisse, da sich trotz verschiedener iFOBT Tests/ Grenzwerte über die Studien hinweg eine höhere Sensitivität der iFOBT im Vergleich zum FOBT zeigt und für einige iFOBT zudem eine mindestens vergleichbare Spezifität.</p>

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
			<p>auch im selben Maße von einer Abklärungskoloskopie und ggf. einer anschließenden weiterführenden Behandlung profitieren. Derzeit liegen keinerlei Anhaltspunkte vor, die nahelegen, dass diese Annahme unzutreffend sein könnte.“ Eine Beweisführung findet nicht statt. Selbst wenn diese erfolgen sollte, warum sollte der iFOB überlegen sein, wenn beide dasselbe messen. Auch findet mit dieser Annahme mit Bezug auf Lord et al. eine Fehlinterpretation statt, wie bereits geschrieben, die sich angeblich nur auf vergleichbare Labor-Parameter beziehen soll. Dies ist von Lord et al. aber auf keinen Fall gemeint gewesen. Die Autoren sprechen von alten und von neuen Tests, welcher Analyt nun dort gemessen wird, ist zunächst prinzipiell nicht relevant.</p> <p>Im Weiteren findet man im MDS-Gutachten auf S. 19.: “Im Fall des Vergleichs der gFOBT mit den iFOBT kann also nach Einschätzung der Autoren des vorliegenden Gutachtens aus Aussagen zur Testgüte (iFOBT vs gFOBT) bei geeigneter Datenlage auf Aussagen zum patientenrelevanten Zusatznutzen geschlossen werden. ... Auf Grund dieser Überlegungen wurde die Entscheidung getroffen, sowohl randomisierte kontrollierte Studien, die ein iFOBT-basiertes Screening mit einem gFOBT-basierten Screening hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte vergleichen („Nutzen-Studien“), als auch Studien, die die Testgüte eines bzw. mehrerer gFOBTs mit der eines bzw. mehrerer iFOBTs vergleichen („Testgüte-Studien“), in das Gutachten einzuschließen.“</p> <p>Auf Seite 29 des Gutachtens ist ferner zu entnehmen,</p>	

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
			<p>dass diese Auswahl zu „Nutzen-Studie“ und „Testgüte-Studie“ auf lediglich Studien zur Testgüte beschränkt werden, da „Nutzen-Studien“, wie sie allgemein hin und auch vom MDS verlangt werden, offenbar zum Vergleich zwischen gFOB und iFOB nicht existieren. Auf Seite 29 des Gutachtens heißt es. Zitat: „Es konnte keine Studie identifiziert werden, die den Nutzen eines iFOBT-basierten Screenings im Vergleich zu einem gFOBT-basierten Screening im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte untersucht und die in Tabelle 1 genannten Einschlusskriterien erfüllt. Zur Testgüte konnten 7 Publikationen identifiziert werden, die die Einschlusskriterien erfüllen. Diese Publikationen beziehen sich auf insgesamt 5 Studien.</p> <p>Zwar wurden mehrere randomisierte Studien zum Vergleich eines iFOBT-basierten Screenings mit einem gFOBT-basierten Screening identifiziert (van Rossum et al. 2008 [151], Hol et al. 2009 [58] bzw. Hol et al. 2010 [57], Hughes et al. 2005 [59], Levi et al. 2011 [80], Birkenfeld et al. 2011 [10], Hoffman et al. 2010 [56], Federici et al. 2005 [32], Cole et al 2003 [26]), jedoch betrachteten sie keine patientenrelevanten Endpunkte (Nutzen- und Schadenendpunkte) und erlauben deshalb keine Aussage über einen Vergleich von iFOBT und gFOBT hinsichtlich des Nutzens und Schadens (diese Studien hatten vielmehr das Ziel, iFOBT- und gFOBT-basiertes Screening hinsichtlich der Teilnehmerate zu vergleichen), oder führten keine Verifikation aller Stuhltest-Befunde, sondern nur eine Verifikation der positiven iFOBT- bzw. gFOBT-Befunde, durch und erlauben des-</p>	

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
			<p>halb keine Aussage über einen Vergleich von iFOBT und gFOBT hinsichtlich der Testgüte.“</p> <p>Zu den immerhin letzten 7 noch verbliebenen Testgüteveröffentlichungen zu 5 Studien, wobei anzumerken ist, dass 4 Studien sogar noch demselben Patientenkollektiv angehörten und mit den bereits beschrieben besagten methodischen Mängeln 1 Stuhlprobe anstelle von 3 für den gFOB und dem Einfrieren der Proben sich konfrontiert sehen, kommt der MDS zum Schluss. Zitat: “Die 5 Studien bzw. 7 Publikationen sind mit ihren wesentlichen Charakteristika in Tabelle 5 dargestellt. Dabei wurde eine publikationsbezogene Darstellungsweise gewählt, d.h. die BliTz-Studie wird, den 3 Publikationen folgend, wie 3 separate Studien dargestellt. Der Grund hierfür ist, dass in die primäre Analyse des Gutachtens zu einem spezifischen iFOBT (mit einem spezifischen Cut-off bei quantitativen Tests) immer nur die Daten einer der 3 Publikationen eingehen:</p> <p>Die in der Publikation Brenner (2013) untersuchten iFOBTs werden mit den dort verwendeten Cut-offs in keiner der anderen beiden Publikationen untersucht.</p> <p>Die in der Publikation von Hundt (2009) untersuchten iFOBTs werden auch in der Publikation von Brenner (2010) untersucht, bei Brenner sind allerdings – im Unterschied zu Hundt – keine Ergebnisse der Testgüte bezogen auf die im vorliegenden Gutachten adressierte Zielerkrankung (vgl. Abschnitt 5.2) verfügbar. In die primäre Analyse des Gutachtens gehen also zu den bei Hundt untersuchten iFOBTs nur diejenigen Ergebnisse</p>	

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
			<p>der BliTz-Studie ein, die in Hundt veröffentlicht sind.</p> <p>In der Publikation Brenner (2010) wurde neben den bei Hundt (2009) untersuchten qualitativen iFOBTs auch ein quantitativer iFOBT evaluiert, der mit dem dort gewählten Cut-off in keiner der anderen beiden Publikationen untersucht wurde. Insbesondere deshalb wurde die Publikation eingeschlossen und separat dargestellt.“</p> <p>Damit verbleibt aus der Darstellung und Würdigung der Ergebnisse keine einzige verwertbare deutsche Studie mehr, die sich mit den derzeit in Deutschland eingesetzten Tests wissenschaftlich befasst.</p> <p>Auch die Aussagen zur Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen aus Ergebnissen zur Testgüte, wie man sie im MDS-Gutachten unter Punkt 5.4, S. 20-27 findet, ist als fraglich einzuschätzen. Zitat S. 22: “Um die Verbindung zwischen der Testgüte und patientenrelevanten Endpunkten herstellen zu können, muss zunächst geklärt werden, welche Konsequenzen den Patienten aus richtig-negativen, falsch-negativen, richtig-positiven und falsch-positiven Befunden entstehen: Den nachfolgenden Überlegungen liegt diese Annahme zugrunde: Eine vergleichbare Sensitivität von iFOBT und gFOBT rührt daher, dass iFOBT und gFOBT (annähernd) dieselben „Kranken“ identifizieren, d.h. es liegt (fast) 100%-ige Konkordanz bei der Identifizierung der Kranken vor.</p> <p>Eine höhere Sensitivität des iFOBT im Vergleich zum gFOBT rührt daher, dass der iFOBT (annähernd) alle „Kranken“, die vom gFOBT entdeckt werden, sowie zusätzlich noch weitere Kranke identifiziert, d.h. es liegt</p>	

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
65		Zu Europäische Leitlinie: Ebenso fehlende evidenzbasierte „Nutzen-Studien“ im Vergleich gFOB zu iFOB	<p>hohe Konkordanz bei der Identifizierung der Kranken vor.</p> <p>Das Zutreffen dieser Annahme wird idealerweise durch entsprechende Daten aus vergleichenden Testgüte-Studien untermauert.</p> <p>Sollten entsprechende Daten zur Häufigkeit konkordanter iFOBT- und gFOBT-Befunde bei den „Kranken“ nicht vorliegen, so ist zu beachten, dass im vorliegenden Gutachten von der in Abschnitt 5.3 erläuterten Annahme ausgegangen wird.“</p> <p>Die Bewertung derartiger Aussagen erübrigt sich u.E.</p> <p>Die Europäische Leitlinie verweist auf lediglich 1 einzige existierende „Nutzen-Studie“ im Vergleich gFOB zu iFOB und zwar die von van Rossum et al. 2008 . Zitat: “Unlike gFOBT, the utility of immunochemical faecal occult blood tests (iFOBTs) has only been demonstrated in one randomised controlled trial (van Rossum et al. 2008)...” Auch auf diese Studie kann nicht Bezug genommen werden. Dies aus zwei Gründen: 1) Es wurden bei beiden Tests nur die Test-Positiven untersucht. Damit ist eine Berechnung von Sensitivität und Spezifität nicht mehr möglich. 2) Die in der Arbeit von van Rossum et al. 2008 verwendeten Tests werden nur im Ausland eingesetzt. Mit der Versorgungspraxis in Deutschland hat dies nichts zu tun.</p> <p>Ferner schließt das MDS-Gutachten ja sogar selbst, wie bereits oben erwähnt, die Studie von van Rossum et al. 2008 und auch weitere als unbrauchbar aus. Zur Studie</p>	Der G-BA hat bei der näheren Ausgestaltung der organisierten Krebsfrüherkennungsprogramme die Empfehlungen der entsprechenden Europäischen Leitlinien angemessen zu berücksichtigen, insbesondere auch im Hinblick auf die anzuwendenden Früherkennungsuntersuchungen.

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
66		Fazit:	<p>von van Rossum und weiteren führt das Gutachten aus. „... jedoch betrachteten sie [gemeint sind die Studien] keine patientenrelevanten Endpunkte (Nutzen- und Schadenendpunkte) und erlauben deshalb keine Aussage über einen Vergleich von iFOBT und gFOBT hinsichtlich des Nutzens und Schadens (diese Studien hatten vielmehr das Ziel, iFOBT- und gFOBT-basiertes Screening hinsichtlich der Teilnehmerate zu vergleichen), oder führten keine Verifikation aller Stuhltest-Befunde, sondern nur eine Verifikation der positiven iFOBT- bzw. gFOBT-Befunde, durch und erlauben deshalb keine Aussage über einen Vergleich von iFOBT und gFOBT hinsichtlich der Testgüte.“ Damit sollte ebenso klar sein, dass auch der Europäischen Leitlinie keine evidenzbasierte Nutzen-Bewertung zum iFOB-Test mit patientenrelevanten Endpunkten zu Grunde liegt.</p> <p>Da nach Auswertungen des G-BA kein evidenzbasierter Nutzenbeleg mit patientenrelevanten Endpunkten (Nutzen- und Schadenendpunkte) für einen Vergleich von iFOBT und gFOBT vorliegen, sollte das IQWiG mit einer weitergehenden Prüfung beauftragt werden.</p> <p>Daher die Forderung an den G-BA: Beauftragung des IQWiG zur Prüfung evidenzbasierter Nutzenbewertung mit patientenrelevanten Endpunkten von iFOB-Tests.</p> <p>Sollte der G-BA auf eine evidenzbasierte Nutzenbewertung im Vorfeld verzichten wollen, wonach es in dem derzeitigen Beschlussentwurf aussieht, und ein pragmatischer Weg gefunden werden, sollten sämtliche Tests und damit auch andere Testmethoden, welche die im</p>	Vgl. Würdigung Nr. 40

C STELLUNGNAHMEVERFAHREN VOR ABSCHLIEßENDER ENTSCHEIDUNG DES G-BA

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
			<p>Beschlussentwurf festgelegten Kriterien wie Sensitivität und Spezifität etc. erfüllen, in das KFE-Programm aufgenommen werden. Diese Vorgehensweise sollte über ein Optionsmodell realisiert werden. Der G-BA sollte sich dabei an den Eckpunkten des Optionsmodells Zervix-Screening orientieren.</p> <p>Im Rahmen der Qualitätssicherung und der Überprüfung des Outcomes sollten den Endoskopie-Ergebnissen die Ergebnisse der jeweiligen Tests und Hersteller zugeordnet werden.</p> <p>Im Nachgang zu den Studienauswertungen für das Darmkrebs-screening wird man die Testmethoden oder Tests identifizieren können, die einen eindeutigen Nutzen nachweis erbringen, wobei zu Beginn zur Teilnahme am KFE-Programm von jedem Test bzw. Testmethode die im Beschlussentwurf aufgeführten Kriterien zu erfüllen sind.</p> <p>Die Voraussetzungen zur Umsetzung eines Optionsmodells im Rahmen des Darmkrebscreenings liegen in dem vom G-BA geplanten Beschlussentwurf. Problemlos wäre im Beschlussentwurf lediglich der Kreis um weitere alternative Testmethoden bzw. Tests zu erweitern.</p> <p>Wie bereits eingangs erwähnt, bitten wir ausdrücklich um die Gelegenheit einer mündlichen Stellungnahme vor dem G-BA.</p>	
67	BÄK	Die Bundesärztekammer nimmt zum Beschluss-	Die Bundesärztekammer hält die beabsichtigte Neuregelung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie, wonach statt	Die positiven Ausführungen des Stellungnehmers

Lfd. Nr.	Organisation	Inhalt der Stellungnahme	Begründung/Bemerkungen	Würdigung
		entwurf wie folgt Stellung:	des auf Guajakharz basierenden fäkalen okkult-Blut-Tests (gFOBT) künftig der immunologische fäkale okkult-Blut-Test (iFOBT) zur Anwendung kommen soll, für sinnvoll.	werden zur Kenntnis genommen

C-1.6.11 Positionen nicht stellungnahmeberechtigter Organisation

Stiftung LebensBlicke Früherkennung Darmkrebs

In der einschlägigen Fachöffentlichkeit kursiert zur Zeit ein Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses (Anlage) über eine Änderung der Krebsfrüherkennungsrichtlinie: Bewertung eines iFOBT- basierten Darmkrebsscreening zu einem gFOBT- basierten Darmkrebsscreening. Über die Angelegenheit haben wir bereits telefoniert

Der Beschlussentwurf des G-BA sieht vor, dass der Test auf occultes Blut im Stuhl mit einem (vollautomatisierten) quantitativen iFOBT durchgeführt wird.

Diese G-BA Position würde den Ausschluss der qualitativen iFOBT bedeuten und den Marktzutritt erheblich einengen. Diese Eingrenzung ist zumindest für den Einstieg in die Regelversorgung ungünstig, weil zu vermuten ist, dass der organisatorische Aufwand für Arztpraxen bei der Verwendung nur des quantitativen iFoBT mit zentraler Laborauswertung, Ringversuchen, Transport des Probenmaterial, Evaluation zu aufwendig ist.

Die i-FOBT-Tests werden als qualitative und quantitative Tests angeboten. Das qualitative Auswertungsverfahren beinhaltet eine visuelle Auswertung einer unspezifischen Farbreaktion auf dem Testträger durch die jeweilige Fachkraft in der Arztpraxis. Das quantitative Auswertungsverfahren ist eine automatisierte Auswertung in einem Zentrallabor mit einem quantitativen Messergebnis.

Die Position der Stiftung LebensBlicke ist: Für den Einstieg sollte sowohl das qualitative Auswertungsverfahren wie auch das quantitative Auswertungsverfahren zugelassen werden. Langfristig sind die quantitativen i-FOBTs zu bevorzugen, um Fehlerquellen z.B. bei qualitativen Tests durch die Interpretation oder die Lichtverhältnisse auszuschließen. Unter Qualitätssicherungsaspekten ist die Auswertung in einem Zentrallabor mit einer Qualitätskontrolle durch Ringversuche und einem Probentransport ggf. mit Kühlung zu empfehlen. Eine zentrale Dokumentation der Testergebnisse ist damit auch möglich. Ein Akzeptanznachteil ist beim quantitativen Verfahren aber sowohl für Ärzte wie Patienten zu erkennen, weil der Patient nicht sofort über das Testergebnis beim Arztkontakt informiert werden kann und deshalb noch einmal ein Arztkontakt für die Mitteilung des Testergebnisses erforderlich ist.

Als Vorstand der Stiftung LebensBlicke habe ich deshalb am 5.Oktober den G-BA angeschrieben (Anlage). Mit Schreiben des G-BA vom 8.10.2015 (Anlage) wurde mir die Auffassung des G-BA bestätigt. Jedoch stellt auch der G-BA fest, dass die Testgüte von quantitativen und qualitativen iFOBT unter Studienbedingungen als gleichwertig zu werten ist. Insofern ist die Bevorzugung nur des quantitativen i-FOBT nicht nachzuvollziehen.

Da die Stiftung LebensBlicke nicht zu dem Kreis der gesetzlich Stellungnahmeberechtigten gehört, wurden wir zur abschließenden Stellungnahme zu dem Beschlusssentwurf des G-BA auch nicht aufgefordert. Dies wird uns aber nicht hindern unsere Position - gerne auch mit Ihrer Unterstützung- in der Öffentlichkeit deutlich zu machen, um die notwendige Breitenwirkung des neuen und verbesserten Diagnoseverfahrens sowohl mit quantitativen und qualitativen iFOBT in der Regelversorgung zu erreichen.

Würdigung: Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen

C-1.6.12 Literatur von Stellungnehmern

Orion Diagnostica Oy

- Brenner, G., Faure, H., Reinholz, J. Vergleichende Untersuchung zu Ergebnissen von Guajakbasierten (g-FOBT) und immunologischen (i-FOBT) Okkultbluttests mit Befunden des Koloskopie-Screenings bei einer asymptomatischen Bevölkerung. Verdauungskrankheiten, 2010; 28 (4): 159-166
- Brenner, H., Haug, U., Hundt, S. Sex differences in performance of fecal occult blood testing. Am J Gastroenterol, 2010; 105 (11): 2457-2464
- Brenner, H., Tao, S. Superior diagnostic performance of faecal immunochemical tests for haemoglobin in a head-to-head comparison with guaiac based faecal occult blood test among 2235 participants of screening colonoscopy. Eur J Cancer, 2013; 49 (14): 3049-3054
- Graser, A., Stieber, P., Nagel, D., Schafer, C., Horst, D., Becker, C.R., Nikolaou, K., Lottes, A., Geisbusch, S., Kramer, H., Wagner, A.C., Diepolder, H., Schirra, J., Roth, H.J., Seidel, D., Goke, B., Reiser, M.F., Kolligs, F.T. Comparison of CT colonography, colonoscopy, sigmoidoscopy and faecal occult blood tests for the detection of advanced adenoma in an average risk population. Gut, 2009; 58 (2): 241-248
- Hoepffner, N., Shastri, Y.M., Hanisch, E., Rosch, W., Mossner, J., Caspary, W.F., Stein, J. Comparative evaluation of a new bedside faecal occult blood test in a prospective multicentre study. Aliment Pharmacol Ther, 2006; 23 (1): 145-154
- Hundt, S., Haug, U., Brenner, H. Comparative evaluation of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal adenoma detection. Ann Intern Med, 2009; 150 162-169
- Park, D.I., Ryu, S., Kim, Y.H., Lee, S.H., Lee, C.K., Eun, C.S., Han, D.S. Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening. Am J Gastroenterol, 2010; 105 (9): 2017-2025

CARE diagnostica

1. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. N Engl J Med. 1993; 328(19):1365-71.
2. The risks of screening: data from the Nottingham randomised controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. Gut. 1999; 45(4): 588-592.
3. Repeated screening for colorectal cancer with fecal occult blood test. A prospective randomized study at Funen, Denmark. Scand J Gastroenterol. 1989;24(5):599-606.
4. False negative fecal occult blood tests due to delayed sample return in colorectal cancer screening. Int J Cancer. 2009;125(4):746-50.
5. Analytical Comparison of Three Quantitative Immunochemical Fecal Occult Blood Tests for Colorectal Cancer Screening. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011 20; 1492;
6. Difference in performance of fecal immunochemical tests with the same hemoglobin cutoff concentration in a nationwide colorectal cancer screening program, Gastroenterolo-

gy. 2014;147(6): 1317-26)

7. Evaluation of quantitative faecal immunochemical tests for Haemoglobin, GMEC, Guilford, 2013

8. Qualitätssicherung in der Routine ist notwendig und gut realisierbar. Deutsches Ärzteblatt, Jg. 111; Heft 19, A842 - A843

DGEpi

- 1) Church TR, Yeazel MW, Jones RM, et al. A randomized trial of direct mailing of fecal occult blood tests to increase colorectal cancer screening. J Natl Cancer Inst 2004;96:770-80.
- 2) Segnan N, Senore C, Andreoni B, et al. Randomized trial of different screening strategies for colorectal cancer: patient response and detection rates. J Natl Cancer Inst 2005;97:347-57.
- 3) Kapidzic A, Grobbee EJ, Hol L, et al. Attendance and yield over three rounds of population-based fecal immunochemical test screening. Am J Gastroenterol. 2014;109:1257-64.
- 4) Homepage of the World Endoscopy Organization: http://www.worldendo.org/assets/downloads/pdf/activities/fit_reports/gmec_fit_evaluation_report.pdf; accessed March 30, 2015.
- 5) https://www.deutschepost.de/content/dam/mlm.nf/dpag/images/b/brief_postkarte_national/broschuere_befoerderung_von_gefaehrlichen_stoffen_und_gegenstaenden_teil_1a.pdf

C-2 Mündliches Stellungnahmeverfahren

C-2.1 Übersicht zum mündlichen Stellungnahmeverfahren

Gemäß § 91 Absatz 9 SGB V, 1. Kapitel § 12 Absatz 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA ist jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des G-BA Stellung zu nehmen, und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben. Diese ist im Rahmen einer Anhörung abzugeben und dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen.

C-2.2 Würdigung der mündlichen Stellungnahmen

C-2.2.1 Neue Argumente und Nachfragen aus der mündlichen Anhörung vom 14.01.2016

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung (Wording für mündliche Stellungnahmen: Einwände / Änderungsvorschläge)	Würdigung
Care Diagnostica	Wenn man die Qualitätssicherung von qualitativen Tests einführen würde, einfach durch kleine Änderungen des Dokumentationsbogens Koloskopie, in dem der Koloskopiker gehalten ist, den Namen des Tests anzugeben, dann hat man sehr schnell sehr konkrete, große Datenmengen, die man für die Qualitätssicherung ohne großen Aufwand exzellent nutzen kann. Ich sage das einmal an einem Zahlenbeispiel. Bei 4,5 Millionen Testteilnehmern, die wir jetzt etwa in der Darmkrebsfrüherkennung haben, bei einem Rücklauf von 70 % und einer durchschnittlichen Positivitätsrate von 6 % hätten wir pro Jahr 189 000 dokumentierte Kolo-Bögen oder 15 000 jeden Monat, die man mit den Tests in Verbindung bringen kann. Das heißt, wenn man sich für dieses Verfahren entscheiden würde, könnte man schon nach wenigen Monaten konkrete, qualifizierte Aussagen machen.	KBV: Der Vorschlag zum Zwecke der Qualitätssicherung den bestehenden Dokumentationsbogen zu ergänzen, wird begrüßt.
GKV-SV	Rückfrage Probenstabilität	GKV-SV: Die Hinweise werden berücksichtigt. Der Beschlusstext wird bezüglich der Vorgaben zur Probenstabilität angepasst.

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung (Wording für mündliche Stellungnahmen: Einwände / Änderungsvorschläge)	Würdigung
<p>R-Biopharm AG</p> <p>Mast Diagnostica GmbH</p>	<p>Ich antworte, weil ich, glaube ich, diesen Punkt auch angeführt hatte. Es gibt unterschiedliche Probenstabilitäten bei den Tests. Ich meine, über drei Tage die Probe stabil zu halten in dem Probenpuffer, sollte realisierbar sein. Das war aber nicht der Punkt, den ich zu adressieren versuchte, sondern mein Punkt ging dahin, dass man so habe ich es zumindest im aktuellen Entwurf verstanden dem Patienten eine Vorgabe gibt, bis wann innerhalb der Woche er die Probe abgeben soll. Ich habe mir das noch einmal aufgeschrieben. Nicht jeder Mensch hat jeden Tag Stuhlgang. Das heißt, mit Pech wartet er einfach vielleicht bis Dienstag oder Mittwoch, bis der erste Stuhlgang kommt, und dann wären diese drei Werkstage schon kaum noch zu realisieren. Das war die Anmerkung, auf die ich abzielte.</p> <p>Die meisten Herstellersysteme geben, soweit ich weiß, eine Stabilität von sieben Tagen bei Raumtemperatur an. Nach WEO sollte man eigentlich gar nicht mehr eine Stabilität garantieren, denn Stuhl degradiert eigentlich kontinuierlich. Der Probenpuffer verhindert das nur. Man sollte einfach angeben, und zwar prozentual, wie viel Stabilität noch nach sieben oder nach zehn Tagen erhältlich ist.</p> <p>Das Wichtige ist einfach, dass man dann auch guckt, bei welchem Cut-off, bei welchem Schwellenwert, man misst. Es kann ja sein, dass man beispielsweise ich nenne jetzt einmal einen Wert von 1000 Nanogramm pro Milliliter Hämoglobin im Stuhl hat. Wenn man da 10 bis 20 % Abfall pro Tag hat, hört sich das erst einmal viel an. Aber wichtig ist, dass der Probenpuffer die Probe stabil hält in dem Cut-off-Bereich, dass nichts unter den Cut-off-Bereich fällt, nicht negativ wird. Das können die Hersteller mittlerweile relativ gut einstellen, sodass eine Probenstabilität von sieben Tagen durchaus realistisch ist. Wichtig ist schon, dass die Stuhlprobe schnell abgegeben werden sollte. Sobald sie beim Arzt oder im Labor ist, sollte sie auch gekühlt werden. Das sollte einfach ganz klar gemacht werden. Ich halte den Zeitraum von einem Tag für die Abgabe beim Arzt für etwas sehr kurz. Dage-</p>	

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung (Wording für mündliche Stellungnahmen: Einwände / Änderungsvorschläge)	Würdigung
Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten/ Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin	<p>wie das Ergebnis angezeigt wird. Denn die Berechnung läuft ja ohnehin im Hintergrund, und der Arzt bekommt es so angezeigt, wie er es eben braucht.</p> <p>Aus medizinischer Sicht ist aber Letzteres, was Sie angeboten haben, sinnvoll, also nicht den Cut-off-Wert sehr niedrig anzulegen, einfach deswegen, weil wir mit dem iFBOT-Verfahren natürlich ein Verfahren anbieten wollen, das Koloskopien einspart. Bei einem sehr geringen Cut-off-Wert würde das zu sehr vielen Koloskopien führen, was letztendlich die Sinnhaftigkeit des Verfahrens infrage stellt. Dann wird der Test häufiger falsch-positiv. Man sollte also eher einen sinnvollen Abnahmealgorithmus definieren und dann im Prinzip entsprechend der Studienlage den Schwellenwert einstellen. Das macht mehr Sinn.</p>	
GKV-SV Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten/ Deutschen	<p>Rückfrage</p> <p>Das greift auch das auf, was Herr Professor Seufferlein gesagt hat, und zwar zum Thema Datenerfassung. Dem können wir zustimmen. Es gibt von Herrn Prof Brenner aus Heidelberg einen Vorschlag, wie man über die Koloskopie-Auswertung berechnen kann und dadurch auch ein bisschen die Güte. Dazu bräuchte man aber in der Koloskopie den Test, möglicherweise auch den Schwellenwert oder die Angabe, wie er eingestellt ist. Sehen Sie eine Möglichkeit, dass das an die Koloskopeure kommt?</p> <p>Sie müssen die Schwellenwerte ja nicht angeben. Sie müssen nur angeben, welcher Test eingesetzt wurde. Wenn Sie da eine gewisse Auswahl treffen, müssen Sie auch keinen Cut-off angeben, sondern einfach nur sagen, welcher Test eingesetzt worden ist. Das kann der Kollege ankreuzen. Man müsste fordern, dass das auf die Überweisung draufgeschrieben wird. Dann hätten Sie dieses Problem ganz einfach gelöst.</p> <p>Ich würde immer davor warnen, irgendwie Cut-offs einzufügen; denn wenn sie geändert würden, müsste man gleich alles ändern. Wenn Sie hingegen den Test</p>	<p>GKV-SV:</p> <p>Die Hinweise werden zur Kenntnis genommen. Eine entsprechende Anpassung der Dokumentation für die Koloskopie ist in einem weiteren Teilbeschluss geplant.</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung (Wording für mündliche Stellungnahmen: Einwände / Änderungsvorschläge)	Würdigung
<p>Gesellschaft für Innere Medizin</p> <p>Mast Diagnostica GmbH</p>	<p>namentlich nennen, haben Sie diesbezüglich kein Problem.</p> <p>Es geht um den Cut-off-Wert. Frau Janssen, Sie haben in der Stellungnahme angegeben, dass Ihr Test unsere Kriterien erfüllt, mit verschiedenen Cut-off-Werten. Kann ich davon ausgehen, dass der Test in Deutschland nur mit einem Cut-off-Wert das CE-Zeichen hat, oder gibt es jetzt wirklich zwei verschiedene?</p> <p>In der Gebrauchsanleitung des Herstellers ist überhaupt kein Cut-off angegeben, sondern der Hinweis, dass das Labor den Schwellenwert selbst zu evaluieren hat.</p>	
<p>GKV-SV</p> <p>Mast Diagnostica GmbH</p>	<p>Rückfrage</p> <p>Ich hätte noch eine Frage zu dem Thema Ringversuche. Frau Janssen hat schon gesagt, sie komme vielleicht später noch dazu. Das ist eine offene Frage. Das wird international zum Teil ja gemacht. Ich meine, die Niederländer haben eine externe Qualitätssicherung. Gibt es dazu schon mehr konkrete Hinweise oder Studien, die Sie uns nennen könnten, Ansprechpartner, Personen, die man kontaktieren kann, damit man so ein Verfahren etablieren kann</p> <p>Mir ist nur bekannt von den Engländern, dass sie aktuell einen Ringversuch für Fit zu etablieren versuchen unter Zuhilfenahme von artifiziellen Stuhlproben oder artifizielltem Material, so wie es auch von der WEO in dem Papier gefordert wird. Ich weiß, dass in Japan artifizielles Material verfügbar ist und dass in Japan auch externe Ringversuche und Kontrollen damit laufen.</p>	<p>GKV-SV:</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergibt sich daraus kein Änderungsbedarf.</p>
<p>KBV</p>	<p>Rückfrage</p> <p>Genau, und zwar an die Firma Orion. Der Beschlussentwurf sieht vor, dass die Kriterien, die spezifiziert sind, anhand einer koloskopieüberprüften Studie darge-</p>	<p>KBV:</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergibt sich daraus dass auch POC Tests in der Praxis einer sinnvol-</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung (Wording für mündliche Stellungnahmen: Einwände / Änderungsvorschläge)	Würdigung
Orion Diagnostica	<p>legt werden. Die erste Frage wäre: Existiert diese Untersuchung für Ihre Verfahren?</p> <p>Die zweite Frage ist: Wie gewährleisten Sie die Qualitätssicherung in Ihren Verfahren?</p> <p>Frage 1: Ja.</p> <p>Frage 2: Mit dem Gerät kann man genauso an den Ringversuchen teilnehmen wie die Labore auch. Wir haben zwei Möglichkeiten: interne Qualitätskontrolle durch eine Kontrolllösung diese interne Qualitätskontrolle findet wöchentlich statt und die externe Qualitätskontrolle durch Teilnahme an Ringversuchen.</p>	<p>len Qualitätssicherung zugänglich sind.</p>

C-2.3 Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Vom 14. Januar 2016

Vorsitzender: Herr Dr. Harald Deisler
Beginn: 12:20 Uhr
Ende: 13:15 Uhr
Ort: Geschäftsstelle des G-BA
 Wegelystraße 8, 10623 Berlin

Teilnehmer der Anhörung

Care Diagnostica Produktions- und Vertriebsgesellschaft m.b.H.:
 Herr Dr. Dimitrii Guschin
 Herr Heinz Faure

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten:
 Herr Prof. Dr. Thomas Seufferlein
 Herr Dr. Christian Peter Pox

Mast Diagnostica GmbH:
 Frau Dr. Silke Janssen

Orion Diagnostica Oy:
 Herr Dirk Arnold
 Herr Dr. Gerhard Brenner

R-Biopharm AG:
 Frau Dr. Andrea Lennerz

ScheBo® Biotech A:
 Frau Dr. Ursula Scheefers-Borchel
 Herr Dr. René M. Kröger

VDGH - Verband der Diagnostica-Industrie e. V.:
 Herr Dr. Robert Haustein

Beginn der Anhörung: 12:20 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Vorsitzender Dr. Deisler:

Meine Damen und Herren! Ich möchte Sie zu unserer Anhörung zur Krebsfrüherkennungsrichtlinie herzlich begrüßen. Ich freue mich, dass Sie so zahlreich erschienen sind, um uns Hilfestellung bei dieser nicht ganz leichten Frage zu geben.

Im Vorfeld möchte ich darauf hinweisen, dass wir ein Wortprotokoll erstellen. Für dieses Wortprotokoll ist Frau Wichmann verantwortlich. Sie werden sich also in der Dokumentation, die wir zum Schluss mitherausgeben, namensmäßig und mit Ihren Wortbeiträgen wiederfinden können. Das nur, damit Sie darauf vorbereitet sind.

Ich darf uns kurz vorstellen. Mein Name ist Harald Deisler; ich bin Vorsitzender des Unterausschusses Methodenbewertung, der auch für die Krebsfrüherkennungsrichtlinie zuständig ist. Zu meiner Rechten ist die Geschäftsstelle des GBA im Wesentlichen mit ihrer Abteilung MVL vertreten. Zu meiner Linken sind die Kassenärztliche Bundesvereinigung und die Deutsche Krankenhausgesellschaft, zu meiner Rechten der GKV-Spitzenverband und dort die Patientenvertretung vertreten.

Da Sie in diesem Sinne doch eine „Bank“ sind, weil Sie so zahlreich erschienen sind, möchte ich die Namen insgesamt abfragen, um zu prüfen, ob das, was mir aufgeschrieben wurde, mit der Lebenswirklichkeit übereinstimmt. Darf ich um Ihr Einverständnis bitten, dass wir die akademischen Titel hier nicht verwenden? Wenn wir das machen würden, würde sich die Sitzung um zehn Minuten verlängern. Das wollen wir vermeiden. - Danke für Ihre Zustimmung.

Von Care Diagnostica sind Herr Guschin und Herr Fauré anwesend. Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin ist hier nicht vertreten. Die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten ist durch Herrn Seufferlein und Herrn Pox, die Mast Diagnostica durch Frau Janssen, die Orion Diagnostica durch Herrn Arnold und Herrn Brenner, die R-Biopharm AG durch Frau Lennerz, die ScheBo Biotech AG durch Frau Schaefers-Borchel und Herrn Kröger sowie der VDPH durch Herrn Hausteil vertreten.

Zu einer weiteren Vorbemerkung: Wir haben hier quasi eine Bibel, das ist unsere Verfahrensordnung. Diese Verfahrensordnung sagt etwas dazu, wie eine solche Anhörung abzulaufen hat. Ich möchte Ihnen aus dieser Verfahrensordnung etwas vorlesen, und als Jurist werde ich sie auch im weitesten Sinne auslegen.

Die Anhörung dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen.

Nun wissen wir aus den bisherigen Anhörungen, dass es so viele neue Erkenntnisse zwischen dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren und dem heutigen Tag nicht gibt. Das hätte also eine gewisse Beschränkung. Nun sind Sie ja hergekommen, um uns Ihr gesammeltes Wissen nahezubringen, damit wir das noch in unsere Überlegungen einbeziehen können. Wir alle haben selbstverständlich Ihre schriftlichen Stellungnahmen gelesen und auch in der jeweiligen Arbeitsgruppe bereits beraten. Gehen Sie also davon aus, dass alle hier Anwesenden intensiv Ihre schriftlichen Stellungnahmen gelesen haben. Das soll mich aber nicht davon abhalten, Ihnen noch einmal Gelegenheit zu geben, die Highlights zu replizieren, um sie - sozusagen als Verstärkerfunktion für Ihre Argumente - uns nahezubringen. Ich bitte dies aber nicht zu weit auszulegen, das heißt also, dies nicht noch einmal von der Anrede bis zum Satzsatz vorzulesen, sondern sich wirklich auf die Highlights zu beschränken.

Danach werden wir eine Fragerunde anschließen. Ich würde darum bitten, dass die Vorträge von Ihnen in der Reihenfolge gehalten werden, wie die Vorstellung erfolgte. Bei jeder Organisation, die zu zweit hier vertreten ist, müssen Sie sich einigen, ob nur einer oder beide das Wort ergreifen wollen; das würde ich Ihnen überlassen.

Wenn Sie mit diesem Vorgehen einverstanden sind, beginnen wir mit Care Diagnostica. Sie können beide nacheinander das Wort ergreifen oder einer für alle sprechen. Wie wollen Sie es halten?

(Herr Fauré: Einer!)

Herr Fauré, Sie sind der eine. Dann haben Sie das Wort.

Herr Fauré (Care Diagnostica):

Ich versuche das in dem von Ihnen genannten Sinne vorzutragen und werde mich auf das Wesentliche beschränken.

Ich möchte aber am Anfang noch einmal sagen, dass die Diskussion, die im Entwurf steht, davon ausgeht, dass die Zielrichtung der Diagnostik der quantitative Test sein soll. Gleichzeitig steht aber im Entwurf, dass es eigentlich gar keine quantitativen Tests gibt, allenfalls semiquantitative, weil die heterogene Beschaffenheit des Stuhls eine quantitative Bestimmung gar nicht zulässt.

Wir haben einen qualitativen Test, wir haben eine große Erfahrungsbreite. Seit über 30 Jahren sind wir in der Darmkrebsfrüherkennung tätig. Wir wissen sehr genau Angaben zu machen und auch Kontrollmechanismen aufzuzeigen, wie die qualitativen Tests sehr wohl exakt eingestellt und in ihrer Wirksamkeit dargestellt werden.

Im vorliegenden Entwurf wird als Qualitätssicherung für die quantitativen Tests der Ringversuch dargestellt, wie gut die quantitativen Tests sind. Tatsächlich ist der Ringversuch aber nur eine Überprüfung der Methode und nicht eine Überprüfung der Qualität des Verfahrens.

Ein weiteres Problem stellt dar, dass die Probe, die für den Ringversuch, der ja installiert werden soll, keine Stuhlprobe sein kann, sondern künstliches Material ist. Von daher sind auch die qualitätssichernde Wirkung dieses künstlichen Materials und seiner Aussagekraft begrenzt.

Was in dem Entwurf nur angedeutet worden ist, ist das Problem des Probenversands beim quantitativen Test. Es wird beschrieben, dass die Probe nicht älter als drei Tage sein darf, bis sie im Labor entwickelt wird. Das Problem fängt schon damit an, dass zu dem jetzt vorhandenen Weg, wie er in der Krebsfrüherkennung besprochen wird - nämlich der Patient bringt seine Probe in die Arztpraxis, und sie wird sofort entwickelt -, zusätzlich Zeit kommen muss, die der Weg vom Arzt zum Zentrallabor, das möglicherweise weit entfernt ist, ausmacht. Die Probenstabilität ist nur bewiesen - das zeigt die Literatur - bei Temperaturen unter 25 Grad. Was ist, wenn es Sommer wird, mit der Krebsfrüherkennung in deutschen Praxen?

Qualitätssicherung von qualitativen Tests - das möchten wir nachdrücklich anmerken - ist genauso gut und genauso einfach oder aus unserer Sicht noch einfacher möglich, als das in dem Entwurf bei den quantitativen Tests dargestellt wird. Ich habe einmal gerechnet: Wenn die Zeitplanungen eingehalten werden, die der Entwurf vorsieht, nämlich zwölf Monate plus drei Monate für die Abgabefrist plus drei Monate für die Auswertung in dem Gremium - wer immer das sein mag -, reden wir also von 18 Monaten nach Einführung der quantitativen Tests, bis man beurteilen kann, ob die Proben gut oder nicht gut sind.

Wenn man die Qualitätssicherung von qualitativen Tests einführen würde, einfach durch kleine Änderungen des Dokumentationsbogens Koloskopie, in dem der Koloskopiker gehalten ist, den Namen des Tests anzugeben, dann hat man sehr schnell sehr konkrete, große Datenmengen, die man für die Qualitätssicherung ohne großen Aufwand exzellent nutzen kann. Ich sage das einmal an einem Zahlenbeispiel. Bei 4,5 Millionen Testteilnehmern, die wir jetzt etwa in der Darmkrebsfrüherkennung haben, bei einem Rücklauf von 70 % und einer durchschnittlichen Positivitätsrate von 6 % hätten wir pro Jahr 189 000 dokumentierte Kolobögen oder 15 000 jeden Monat, die man mit den Tests in Verbindung bringen kann. Das heißt, wenn man sich für dieses Verfahren entscheiden würde, könnte man schon nach wenigen Monaten konkrete, qualifizierte Aussagen machen.

Die Steuerbarkeit, die in dem Entwurf angegeben wird, ist eine Steuerbarkeit, die sich beim quantitativen Test ausschließlich auf die Messwerte konzentriert. Die Quantität des Tests sagt nichts über die Diagnose. Eigentlich sollen die Tests ja nur eine einzige Frage beantworten, nämlich: Soll der Patient zur Koloskopie gehen oder nicht? Eine andere Fragestellung haben die Tests nicht. Ob Sie das mit einem Ja oder Nein beantworten oder ob Sie das mit einem Zahlenwert beantworten, sagt über die Qualität des Verfahrens nichts aus.

Ein wesentlicher Punkt in der Früherkennung - ich bin sehr lange mit diesem Thema beruflich befasst, wahrscheinlich am längsten von allen hier im Raum - ist die Motivierung der Patienten. Das wird im Wesentlichen über den Praxisinhaber geleistet. Wenn der Praxisinhaber motiviert ist, dann hat er auch eine relativ große Teilnehmerzahl bei seinen Patienten. Die Verlagerung des Tests aus der Arztpraxis ins Labor wird diese Motivation ganz nachhaltig verändern. Der Arzt kann dann den Test, den er machen will, nicht mehr selbst aussuchen, weil er dann ausschließlich vom Labor abhängig ist.

Ein großes Problem beim quantitativen Test ist auch die Mitteilung des Testergebnisses. Beim qualitativen Test ist es so: Der Patient kommt mit der Probe in die Praxis, die Probe wird entwickelt, der Patient wartet eine Viertelstunde und bekommt das Ergebnis mitgeteilt. Im positiven Fall kann der Arzt mit ihm sofort sprechen und ihm in geeigneter Weise dieses Ergebnis mitteilen. Beim quantitativen Test ist das nicht mehr möglich. Der Test wandert ins Labor, der Patient ist zu Hause und muss am nächsten oder übernächsten Tag wieder einbestellt werden. Das wird der Arzt an seine Sprechstundenhilfe delegieren und sagen: „Bestellen Sie Frau Schmitz oder Herrn Meier noch einmal ein.“ Der fragt natürlich dann: „Was habe ich?“ „Ja, der Darmkrebstest war positiv.“ Damit wird man ganz massive Ängste bei den Patienten auslösen, die sicher so lang anhalten, bis der Termin in der Arztpraxis stattgefunden hat.

Ich komme zum Schluss. Kontrollmaterial für den angesprochenen Ringversuch ist erst einmal so gar nicht da. Es müsste erst erstellt werden. Auch der Ringversuch müsste etabliert werden. Unsere Position wäre: Wenn sich denn der Ausschuss dazu entschließt, die quantitativen Tests in die Krebsfrüherkennung einzubringen, dann möge er das doch bitte wenigstens unabhängig davon tun, ob die quantitativen Tests im Labor oder in der Arztpraxis gemacht werden, damit die Bindung zum Arzt weiter aufrechterhalten wird. Und: Weil zum quantitativen Test in der Regelvorsorge in Deutschland bislang keine Erfahrungen vorliegen - für die qualitativen Tests ist das millionenfach der Fall -, sollte man zumindest parallel weiter die qualitativen Tests in der Krebsfrüherkennung belassen.

Vorsitzender Dr. Deisler:

Die nächsten Anzuhörenden sind auch eine Zweiermannschaft. Wer möchte sprechen?

Prof. Dr. Thomas Seufferlein (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten):

Ich würde die Stellungnahme übernehmen und Kollege Pox würde für die Fragen zur Verfügung stehen.

Ich darf der Form wegen sagen, dass ich das Mandat auch von der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin bekommen habe, nachdem Kollege Riemann kurzfristig erkrankt ist und Prof. Fölsch als Präsident mich dann auch noch legitimiert hat.

Aus der Sicht beider Fachgesellschaften begrüßen wir nachdrücklich die Einführung einer Qualitätssicherung des Screeningverfahrens, was bisher beim qualitativen Test nicht der Fall war. Wir halten es für extrem wichtig, dass das durchgeführt wird.

Die Frage, ob wir einen qualitativen oder (semi-)quantitativen Test haben, würde ich aus Sicht der Fachgesellschaften so beschreiben: Wir denken, dass zumindest für die Übergangsphase alle Testverfahren, soweit sie - und das ist das Wesentliche - die Qualitätskriterien, die jetzt formuliert worden sind, für die Methodik erfüllen, zugelassen sind, insbesondere weil natürlich die Tradition des Verfahrens, gerade was stuhlbasierte Tests angeht, im Augenblick bei den Praxen liegt, dort sehr viel Erfahrung vorhanden ist, wir die Bereitschaft zur Testung natürlich auch dort haben und das von jetzt auf gleich neu zu implementieren sehr schwierig wäre. Ich glaube, wir würden auch Etliche, die im Augenblick in das Screening eingebunden sind, vor den Kopf stoßen, wenn wir das tun würden. Auch die Arzt-

Patienten-Interaktion in der Hausarztpraxis ist wichtig. Wesentlich ist aber die Erfüllung der Qualitätskriterien. Dabei wird sich auch ein bisschen die Spreu vom Weizen trennen, weil wahrscheinlich nicht alle diese Kriterien erfüllen. Die waren bisher beim qualitativen Test ja nicht gefordert. Das ist ein Problem dieses Tests. Deswegen begrüßen beide Fachgesellschaften nachdrücklich die Etablierung von Qualitätskriterien.

Der zweite Punkt, der für uns aus Fachgesellschaftssicht mindestens genauso, wenn nicht noch wichtiger ist, ist aber, dass wir nicht nur Qualitätskriterien für das Verfahren selbst, für die Methodik, haben, sondern auch wirklich für das gesamte komplexe Verfahren. Wir machen den Test ja nicht als Selbstzweck, sondern so ein Test soll unbedingt der Darmkrebsfrüherkennung dienen. Das heißt, wir brauchen unbedingt die Information, wie viele der positiv Getesteten zu einer Koloskopie vorgestellt werden, wie viele auch wirklich koloskopiert werden und was bei diesen Koloskopien herauskommt. Wir haben in Deutschland eine Tradition dafür, dass wir hochpreisige Verfahren im Screening einsetzen, meines Erachtens aus gutem Grund und auch zu einem guten Zweck; aber die Dokumentation ist sehr, sehr schlecht. Unser Koloskopiescreening zählt drei Millionen Untersuchte; das ist ein hervorragendes Verfahren. Aber wir haben große Probleme in der Kommunikation, auch international, aufgrund der Tatsache, dass wir die Compliance-Daten, die Daten, wer hingehet, nicht haben. Wir bekommen das, aber es ist schlecht publiziert, es ist schlecht ausgewertet.

Gerade jetzt, da wir auch im Rahmen der Versorgungsforschung wissen wollen, was passiert, wie viele über die Schnittstelle positiver Test dann konsequenterweise zur Koloskopie gehen und welche Hemmnisse es dabei auch in der Praxis gibt, wird sich zeigen - ob qualitative oder quantitative Testung davor oder danach, welche Compliance zur Koloskopie und was wirklich dabei herauskommt -, wie gut diese Tests sind. Wir haben im Augenblick - Sie wissen das natürlich aus Ihrem Literaturstudium - eine zwar ganz robuste, aber nicht exzellente Datenlage. Die Holländer untersuchen gerade in einem nationalen Screening-Programm den iFOBT auch hinsichtlich der Auswirkungen. Das ist wesentlich strukturierter, weil die Testung dort wesentlich direkter ist und die Anlaufpunkte aufgrund des sehr viel einheitlicheren Gesundheitssystems viel beschränkter sind. Wir haben ein sehr diverses Gesundheitssystem mit vielen Schnittstellen, wo viel passieren kann.

Deswegen das Petitum der Fachgesellschaften: unbedingt die Dokumentation erfolgter positiver Tests: Geht der Patient zur Koloskopie, was kommt bei der Koloskopie heraus, Karzinome welchen Stadiums, vor allem auch fortgeschrittene Adenome? Nur so können wir wirklich sehen, wie erfolgreich der Test ist. Er mag sensitiver sein. Wenn er nicht zur Koloskopie führt, ist er sinnlos. Deswegen das Petitum, dies mit aufzunehmen, zum Beispiel über eine Erweiterung der jetzigen Dokumentation, aber dann auch, wenn es dezentral gemacht wird. Die Kommunikation wird immer über den Einsender, egal, ob er der Tester und der Ableser oder nur der Kommunikator ist, laufen. Auch hier muss man sich eine Lösung überlegen. Das wäre das Petitum beider Fachgesellschaften.

Vorsitzender:

Herzlichen Dank dafür. Als Nächste spricht Frau Janssen.

Dr. Silke Janssen (Mast Diagnostica GmbH): Ich begrüße den Beschlussentwurf des GBA, ich begrüße, dass man sich für ein quantitatives Screeningverfahren für Deutschland entschieden hat oder dies im Gespräch ist, da quantitative Verfahren im Vergleich zu qualitativen Verfahren zwei große Vorteile haben. Zum einen bieten sie als einzige Methode ein wirklich gutes, qualitätsgesichertes Screening, eine Möglichkeit dazu. Die RiliBÄK schreibt jetzt schon für quantitative Testverfahren vor, dass bei jeder Messung Qualitätskontrollen mitlaufen müssen, die dokumentiert werden. Zum anderen gibt es das, was man als interne Qualitätssicherung bezeichnet. Darüber hinaus muss ein externes Qualitätssicherungssystem etabliert werden. Darüber können wir gern anschließend noch diskutieren.

Hier sehe ich ein ganz großes Problem für die qualitativen Testsysteme, wenn diese auch noch in Arztpraxen durchgeführt werden, dass da eine ausreichende Qualitätssicherung erfolgt. Das würde ja bedeuten, dass mit jedem Test, der durchgeführt wird, eine Positiv-/Negativ-Kontrolle notwendig wird und dass gleichzeitig die Reaktionsbedingungen gleichbleibend sind. Ich sehe ein ganz großes Manko, wenn dies in der Arztpraxis weiterhin erfolgen würde. Als nationales Screeningsystem möchten wir vor allem ein qualitätsgesichertes System haben.

Ein weiterer großer Vorteil der quantitativen Systeme ist, dass sie voll automatisierbar sind und auch eine Einstellung des Cut-offs ermöglichen. Darüber gibt es schon viele publizierte, große Studien. Es hat sich in anderen Nationen, zum Beispiel in den Niederlanden, gezeigt, dass es wichtig ist, nicht nur einmal eine klinische Studie zu haben, in der Sensitivitäts-, Spezifitäts- und Positivitätsrate eines Testsystems erfasst werden, sondern es zeigt sich gerade in den Niederlanden, dass sich diese Fakten oder Daten auch innerhalb eines Screenings im Zuge verschiedener Screening-Runden verändern können. Mit „Verändern“ meine ich nicht „Schlechter werden“ oder wie auch immer, aber das bietet einfach die Möglichkeit, das Screeningsystem im Laufe des Screenings permanent anpassen zu können. Das ist auch nur mit quantitativen Systemen möglich, weil der Cut-off eingestellt werden kann.

Ein Problem wäre noch, dass im GBA-Entwurf vorgesehen ist, dass die Proben nur beim Arzt abgegeben werden. Das führt dazu, dass gewisse Personenkreise, etwa nicht mobile Personen, eine Benachteiligung erfahren könnten, zum Beispiel in strukturschwachen Gebieten. Ein nationales Screening sollte auch davon leben, dass eine möglichst hohe Beteiligungsrate erreicht wird. Von daher sollte auf jeden Fall die Möglichkeit gegeben werden, diese Tests nicht nur direkt beim Arzt abzugeben, sondern auch per Post ins Labor oder zum Arzt zu schicken. Ich kann das Argument nicht nachvollziehen, dass dadurch ein direkter Arztkontakt nicht gegeben sei. Wenn die Mitteilung über den Befund nach wie vor über den Arzt erfolgt, sollte das kein Problem ergeben.

Vorsitzender Dr. Deisler:

Ich bedanke mich. Als Nächstes haben wir wieder eine Zweiermannschaft. Deswegen die Frage: Wer möchte sprechen? - Bitte, Herr Arnold.

Dirk Arnold (Orion Diagnostica):

Ich werde beginnen und Herr Dr. Brenner wird ergänzen.

Ich sitze zwischen Frau Janssen und Herrn Fauré, nicht körperlich, aber inhaltlich. Wir sehen es genauso, wie es schon geschildert wurde: dass die Integration des iFOBT in die Krebsfrüherkennungsrichtlinie der richtige Weg ist. Auch die Festsetzung von ganz klaren Qualitätsrichtlinien begrüßen wir ausdrücklich.

Ein weiterer wichtiger Punkt, der jetzt noch nicht so herausgestellt wurde, ist allerdings die Anwenderfreundlichkeit. Das scheint ein zentraler Punkt zu sein; denn die Hürde für die Patienten muss so niedrig wie möglich sein. Dann stellt sich uns allerdings die Frage: Warum wird in dem Entwurf die Hürde für den Arzt höher gelegt, als sie bisher ist? Hier wird ihm ja ein Teil genommen, weil nur noch quantitative Tests im Großlabor durchgeführt werden sollen. Warum nutzt man nicht die technischen Möglichkeiten, die es heute gibt? Handys haben sich auch entwickelt; vor 20 Jahren sahen sie anders aus. Heute gibt es technische Möglichkeiten, quantitative Tests, auch Points of Care, in der Arztpraxis direkt durchzuführen. Man hätte schnelle Ergebnisermittlung. Man kann dem Patienten das Ergebnis sofort mitteilen. Es entfällt der Probenversand. All dies ist heute möglich. Die Firma Orion Diagnostica aus Finnland stellt seit 25 Jahren Schnelltestgeräte her, seit 15 Jahren FOB-Tests und seit drei Jahren auch quantitative Tests.

Bisher hatte ich folgenden Eindruck: Wir sind in Bayern bei Herrn Schäfer erst einmal nicht im Projekt gewesen, weil es hieß: Quantitative Tests sind Labortests; Sie können hier in Bayern nicht mitmachen. - In Berlin heißt es: Es ist ein Point-of-Care-Test, Sie können hier nicht mitmachen. - Ich möchte nur kurz demonstrieren, wie so etwas heute aussieht. Es ist ein Gerät, das diese Größe hat

(Herr Arnold zieht etwas aus seiner Tasche.)

und damit in der Arztpraxis einsetzbar ist. Die Geräte messen so wie im Großlabor.

Zu der Wichtigkeit, dass das alles zentral in einer Arztpraxis stattfindet, wird Herr Dr. Brenner fortfahren.

Dr. Gerhard Brenner (Orion Diagnostics):

Wir sollten zumindest in der Einführungsphase nicht eine zu starke Verengung auf irgendeine Methode vornehmen. Die Verengung auf eine Methode führt im Grunde zu Problemen insbesondere in den Arztpraxen, sie führt zu Problemen bei Patienten. Wir plädieren im Prinzip für die Methodenvielfalt, zumindest in der Einführungsphase, um Erfahrungen zu sammeln. Es gibt auch keine eindeutigen Beweise, dass nur die zentralisierte Laborauswertung über Zentrallabors das allein Seligmachende ist, sondern - Herr Arnold hat es gerade gesagt - es scheint mir in dem Entwurf des GBA noch nicht so richtig rübergekommen zu sein, dass es im Grunde zwei verschiedene Varianten von quantitativen Auswertungen gibt. Das eine ist die quantitative Auswertung im Zentrallabor - das ist das, was der GBA eigentlich im Augenblick vorhat -, und das Zweite ist die quantitative Auswertung mit diesem schönen Gerät als Point of Care in der Arztpraxis, was die unendlichen Vorteile hat, dass - erstens - der Arzt direkt beteiligt ist, dass auch die Honorarfrage, was nicht unwichtig ist, beim Arzt und nicht im Zentrallabor landet und - zweitens - dass im Grunde kein Probenversand stattfindet, sondern bei einem Patientenkontakt die Analyse gleich durchgeführt werden kann.

Ich meine, das ist auch das, was die wissenschaftliche Fachgesellschaft vorher vorgestellt und was auch Herr Fauré im Prinzip dargestellt hat: Methodenvielfalt zumindest in der Einführungsphase, um vielleicht danach einmal eine Entscheidung zu treffen, ob qualitativ oder quantitativ und wenn quantitativ, dann aber beide Varianten zuzulassen, sowohl das Zentrallabor als auch den Point of Care - quantitative Auswertung mit numerischen Ergebnissen.

Was mir aufgefallen ist, betrifft die folgende Frage: Die Dokumentation ist noch nicht eindeutig geklärt. Integriert man im Prinzip die Dokumentation in den bisherigen Befundbogen der Koloskopie? - was ich für sinnvoll erachte, damit man nicht noch einmal eine neue Dokumentation erfindet, sondern sich im Prinzip die Dokumentation hauptsächlich zwischen zwei unterschiedlichen Institutionen aufteilt, dem Hausarzt und dem Zentrallabor.

Meines Erachtens ist auch noch Folgendes zu diskutieren. Es ist gesagt worden, dass die Einhaltung der Qualitätskriterien, die wir sehr begrüßen und die im Grunde formuliert sind - 25 %, 95 %, 10 % Positivitätsrate - durch entsprechende Studien nachzuweisen ist. Es stellt sich natürlich die Frage: Wer meldet eigentlich an wen? Wer prüft letztlich die Einhaltung dieser Qualitätskriterien? Macht das die Kassenärztliche Bundesvereinigung, macht das der Spitzenverband oder der GBA? Darüber habe ich bisher noch gar nichts gehört. Das muss ja irgendjemand irgendjemandem melden. Das ist eine offene Frage, die meines Erachtens zu diskutieren ist. Von daher gibt es noch eine Reihe Punkte, die man vielleicht im Detail besprechen muss.

Wie gesagt, unser Credo ist dieses, und das deckt sich mit einigen Meinungen hier am Tisch. Ich habe auch Stellungnahmen vom VDGH und anderen Einrichtungen gelesen, die im Prinzip auch für diese Methodenvielfalt plädieren. Man muss wirklich dazu sagen, dass

der bayerische Modellversuch der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns mit der Barmer Ersatzkasse zunächst einmal überhaupt nur die qualitativen Tests erprobt hat mit dem Argument: Wir wollen im Grunde die qualitativen Tests des iFOBT im Vergleich zum gFOBT bewerten. Und eigentlich sind erst im Nachhinein die quantitativen Tests dort in die Diskussion hineingekommen.

Von daher haben wir Erfahrungen. Man sollte diese Erfahrungen auch für das weitere Vorgehen nutzen. Denn es wäre aus meiner Sicht eine riesengroße Ausgrenzung, wofür es eigentlich im Augenblick keine richtige Evidenz gibt, die qualitativen Tests außen vor zu lassen mit dem Argument: Das Gutachten des Medizinischen Dienstes, des Spitzenverbands, von 2014 hat elf Tests identifiziert, die sowohl quantitativer als auch qualitativer Natur sind, die geeignet sind: iFBOT. Ich begrüße es ausdrücklich, dass vom GBA die Anregung aufgenommen worden ist, nach langen Jahren der Diskussion überhaupt über die Einführung des iFOBT als Regelleistung nachzudenken, zu diskutieren und diese Anhörungen durchzuführen. Von daher bin ich guten Mutes, dass wir da zu einem Erfolg kommen werden. Aber man sollte es nicht von Anfang an zu sehr auf bestimmte Varianten einengen.

Vorsitzender Dr. Deisler:

Ich nehme Ihre letzten Worte als Lob sehr gerne mit. - Frau Lennerz, Sie haben das Wort.

Dr. Andrea Lennerz (R-Biopharm AG):

Viele meiner Vorredner haben schon sehr viele Punkte angesprochen. Deswegen möchte ich gern die Bitte von Herrn Deisler aufnehmen, mich auf die wichtigsten Punkte fokussieren und pointiert auf einige gefallene Stichpunkte eingehen. Zum einen möchte ich mich zum Thema Ringversuch äußern. Es ist sehr wichtig, dass ein Ringversuch etabliert wird, der zur Überprüfung der Qualitätssicherung dient. Hierbei ist es allerdings auch Folgendes wichtig: Es gibt schon Ringversuche in Deutschland, die für Hämoglobin von Instand angeboten werden. Diese sind aber aus meiner Sicht noch nicht optimal geeignet, denn das Probenmaterial entspricht nicht der nativen Stuhlprobe, die natürlich bei der Darmkrebsvorsorge eingesetzt wird. Außerdem gibt es aktuell noch keinen HB-Standard, der als Referenzmethode für diese Untersuchung eingesetzt werden kann und auf jeden Fall vorhanden sein müsste.

Ich möchte gern auf die schon erwähnten Punkte zum automatisierten Hochdurchsatzverfahren und damit auch auf die Diskussion, ob qualitativer oder quantitativer Test, eingehen. Ich begrüße es sehr, dass vorgeschlagen wurde, den immunologischen Test in das deutsche Darmkrebsvorsorgesystem einzuführen. Ich persönlich plädiere hier, wie viele andere, eindeutig für die Einführung eines quantitativen Tests - aus verschiedenen Gründen. Zum einen ist hier eine Qualitätsüberprüfung gut möglich und auch schon bei vielen auf dem Markt befindlichen Produkten vorhanden. Zum anderen kann man, wie schon von Frau Janssen angeführt, mithilfe dieser quantitativen Tests eventuell im Laufe der Screeningzyklen den Cut-off anheben. Das wurde von Frau Janssen so am Rande angeführt; aber das ist tatsächlich wichtig. Denn Sie können sich leicht vorstellen: Wenn die deutschen Bürger mehrere Male die Darmkrebscreening-Runden durchlaufen, dann haben sie schon eine gewisse Sicherheit, und man muss andere Kriterien zur Entscheidung eines positiven Tests anwenden, als wenn jemand ganz neu hinzukommt.

Die qualitativen Tests sollten primär in einem Labor abgearbeitet werden - aus dem Grund, dass hier qualifiziertes Personal vorhanden ist und die Abarbeitung standardisiert erfolgt. Das war's zu diesem Punkt.

Sie hatten eben interessanterweise die mobilen Bereiche angesprochen, in einem Nebensatz auch die Auswertung über Handy-Apps. Ich meine, das ist etwas, was sehr interessant ist, sicherlich auch zukunftsweisend, aber aktuell durchaus noch nicht den entsprechenden

Rahmen hat; wobei Sie auch nicht ein Handy-App-Gerät vorgestellt haben, sondern ein quantitativen Feeder. Diesen könnte man aber auch im Labor platzieren.

(Zuruf: Darf ich dazu kurz etwas sagen?)

Vorsitzender Dr. Deisler:

Lassen Sie uns jetzt erst einmal durchgehen; dann kommen Sie bestimmt noch einmal zu Wort. Ich möchte erst einmal die „Bank“ vollständig abarbeiten.

Dr. Andrea Lennerz (R-Biopharm AG):

Noch ein Punkt zum quantitativen Test: Er wird ausführlich von der europäischen Richtlinie zum Einsatz im Darmkrebsscreening empfohlen. Das ist auch ein Grund, den ich hier zu beachten bitte, und das ist auch der Grund dafür, dass in sehr vielen Ländern dieser quantitative Test eingesetzt wird.

Letztendlich möchte ich noch kurz kommentieren, was auch schon meine Vorredner kommentiert haben - die Einsendungsmodalitäten -, dass in Ihrem Entwurf darum gebeten wird, die Stuhlprobe beim Arzt mindestens zwei Werkzeuge vor dem Wochenende abzugeben. Ich halte das für wenig praktikabel. Das engt die Zahl der Tage ein, an denen der Patient die Probe abgeben kann, und wird aus meiner Sicht vermutlich zu einer Reduzierung der Compliance zur Beteiligung am Darmkrebsvorsorgeprogramm führen.

Vorsitzender:

Herzlichen Dank. - Herr Kröger, Sie haben das Wort.

Dr. René M. Kröger (ScheBo Biotech AG):

Ich finde die Reihenfolge sehr gut gewählt; denn man merkt auch ein bisschen den Wettbewerbscharakter, wenn man das einmal zusammenfasst.

(Vorsitzender: Danke, dass Sie mich darauf aufmerksam machen!)

Vielleicht war es doch Zufall, aber das finde ich sehr gut. Wir haben also den Wissenschaftsbereich hier und auch gleichzeitig jemand, der einen quantitativen Test anbietet, immunologisch Blut im Stuhl. Dann haben wir von einem qualitativen Test etwas gehört, was auch legitim ist.

Wir wollen uns nicht so mit einbringen, quantitativ oder qualitativ. Dann gibt es dazwischen etwas - das haben wir gerade gehört - von der Firma Orion. Das ist ein qualitativer Test, den man mit einem Gerät abarbeiten kann. Für uns als Hersteller ist es letztendlich ganz wichtig, dass die Dokumentation, also das Endoskopie-Ergebnis, da ist. Das steht so in dem Entwurf nicht drin. Auch die Qualitätssicherung muss bei jedem Verfahren, ob qualitativ oder quantitativ, gegeben sein.

Jetzt will ich zu unserem Unternehmen noch etwas sagen, weil es auch Alternativmethoden gibt, bevor jemand sagt: „Der stellt jetzt eine Alternativmethode vor.“ Wir haben sowohl qualitativ als auch quantitativ immunologisch Blut im Stuhl, aber auch Alternativen. Was hier einige nicht sehen, ist: Man ist nicht offen für Neuerungen, und wir wundern uns, wenn man hier

Kriterien hat zu Sensitivität und Spezifität - das ist das Kriterium an der Endoskopie -, warum andere Verfahren nicht hinzugenommen werden können. Denn das ist ja ein Kriterium, das komplett unabhängig davon ist, ob ich Parameter X, Y oder Z messe. Uns geht es also um die Methodenvielfalt. Es wurde auch vorhin hier so gesagt; aber ob das wirklich gelebt wird, weiß ich nicht. Jetzt kann man sagen: Wir sind in eine bestimmte Richtung gegangen - wir haben die immunologischen Tests, so sehen wir das Problem -, und man hat nicht die einmalige Chance genutzt, für zukünftige Innovationen noch offen zu sein. Denn letztendlich ist der Guajak-Test ein traditioneller Test, er kann aber auch nicht viel erkennen in der Sensitivität, ist unspezifisch und ist auch bei den Ärzten nicht beliebt. Das muss man so sagen.

Weiter hat uns gewundert, dass man nicht den Auftrag der evidenzbasierten Prüfung dem IQWiG übertragen hat. Denn wenn man sich nach evidenzbasierten Gesichtspunkten die Studienlage ansehen würde, würde das IQWiG sicherlich zu einem anderen Ergebnis kommen, als es jetzt hier ist. Ich will Ihnen auch sagen, was die Begründung dafür ist. In der Verfahrensordnung steht „evidenzbasiert“. Es ist nicht an das IQWiG gegeben worden, aus welchen Gründen auch immer. Aber man scheint unbedingt einen Schritt weitergehen zu wollen: zu immunologischen Stuhltests. Dann - so sind wir zumindest informiert - hätte das Plenum doch eigentlich den Auftrag an ein unabhängiges Institut geben müssen, aber sich nicht ein sogenanntes Gutachten vom Medizinischen Dienst der Krankenkassen vorlegen lassen. Auch der Medizinische Dienst der Krankenkassen hat es evidenzbasiert zu prüfen. Das würde bedeuten, man müsste zeigen, dass ein verfeinertes Verfahren auch patientenrelevante Endpunkte hat. Der Medizinische Dienst geht selbst hin und sagt: Sie brauchen für Tests patientenrelevante Endpunkte, also Mortalitätsenkung. - Das wird aber in diesen sogenannten Gutachten nicht gemacht, sondern man geht über eine Studie aus Australien: „Lord“. Da heißt es, dass ein alter Test mit einem neuen Test verglichen werden kann und sollte. In der Unterlage steht: Es geht darum, nach Guajak-Weise Hämoccult-Blut zu messen, immunologisch auch. Dann frage ich mich, wenn ich 100 % Konkordanz habe, warum der immunologische Test besser sein sollte, wenn wir dasselbe messen. Das steht aber auch so in „Lord“ nicht drin, sondern dabei geht es einfach darum, weil die Endoskopie uns die Information gibt - Sensitivität, also Erkennung von Darmkrebs oder Polypen -, einen Gesunden als gesund zu erkennen. In dieser Studie steht nur, dass ich ein altes Verfahren mit einem neuen Verfahren - da ist es egal, was ich messe - vergleiche. Denn Blut im Stuhl - Guajak - ist schlecht und es ist schlecht im Ansehen der Ärzte. Daraus, dass Sie auf das falsche Ziel noch genauer schießen, können Sie kein Rennpferd machen. Wenn man sich die Studien daraufhin anguckt, was dort ist, muss man verschiedene Verfahren betrachten, beispielsweise nicht blutende Verfahren; die meisten Polypen bluten doch gar nicht. Man verschränkt sich gegenüber Innovationen in der Zukunft, zumal man Kriterien hat, die vollkommen unabhängig von dem zu messenden Parameter sind. Nichts anderes steht auch bei „Lord“ drin.

Deswegen wundert es uns ein bisschen, dass man so auf die immunologischen Tests geht und darstellt, dass sie sie toll sind. Das Studienmaterial ist letztendlich so: Es gibt eine belastbare Studie aus Heidelberg. Da ist der Guajak-Test einmal gemacht worden. Die Versorgungssituation in Deutschland ist aber so, dass die Bevölkerung derzeit drei Tests macht. Wenn Sie den Guajak-Test dreimal gemacht hätten, kämen Sie nahezu auf dieselben Sensitivitäten wie beim immunologischen Test. Deshalb glauben wir, dass man so ohne Weiteres diese Daten gar nicht verwerten kann, sondern man soll darüber nachdenken, unabhängige Kriterien, so wie sie hier drinstehen, zu definieren, und jedes Verfahren, das diese Kriterien erfüllt, auch zulassen.

Noch ein Punkt - das ist vielleicht für die Patientenvertreter ganz wichtig, mir wäre das auch privat direkt aufgefallen -: Mir ist nicht klar, wie ich eigentlich ein Kriterium definieren kann, dass ich 25 % bei Adenomen oder Darmkrebs - oder heißt es doch „und“? - erkennen kann. Das bedeutet, man nimmt das mit einem solchen Verfahren in Kauf, wobei noch nicht klar wird, wo der Cut-off überhaupt ist. Man will es anpassen, so steht es drin, also auf dem Rücken der Bevölkerung, dass man irgendwann einmal feststellt: Das ist der richtige Cut-off. Dieses Problem gab es in den Niederlanden, dort hat man einen Cut-off festgelegt. Es war der falsche, und man muss ihn jetzt anpassen. Es waren 75 % der Patienten, die man über-

sieht. Meine Mutter macht jedes Jahr eine Darmkrebsvorsorge. Sie würde sagen: Es haben alle gesagt, das ist ein toller Test. - Ich lese sogar von 90 bis 100 % bei immunologischen Tests; das ist nicht seriös. Man muss fragen, was denn da gewesen ist. Dann guckt man in die Unterlagen und stellt fest: Es sind 75 % übersehen worden. Das finde ich deutlich zu viel, auch wenn das vielleicht der kleinste gemeinsame Nenner ist. Das sollte man ändern.

Auch wenn nur maximal 10 % erhöht sein sollten, muss man sich fragen: Worum geht es im Screening? Im Screening geht es darum, Menschen, die erkrankt sind und dies noch nicht wissen, zu erkennen. Im Screening geht es erst einmal darum, eine hohe Sensitivität zu haben, bei einer vertretbaren Spezifität. Was ist denn mit einem Test, der jetzt bei 12 % der Personen positiv ist, aber 60 % der Darmkrebspatienten erkennt? Es ist doch viel schlimmer, einen Darmkrebspatienten zu übersehen, als jemanden, der positiv war, noch einmal zur Darmspiegelung zu schicken, der ja sowieso hinsoll. Das ist ja unser Goldstandard.

Das sind solche Punkte, noch einmal zusammengefasst: Wir hätten es eher gesehen, dass es ans IQWiG geht. Es ist nicht evidenzbasiert. Man hat sich Studien bedient, um den Nutzen nachzuweisen; die Literatur gibt das nicht unbedingt her. Will man das trotzdem, dann ist es politischer Natur. Dann sollte man trotzdem unabhängige Referenzkriterien haben, natürlich unter der Qualitätssicherung, aber auch gleichzeitig jedes Verfahren zulassen, auch nichtblutende Verfahren, die es gibt, die auch in der Versorgungsstruktur in Deutschland angekommen sind. Es wird so getan, als würde auf einmal nur iFOBT das Allheilmittel sein.

Ich höre immer wieder von „quantitativen iFOBTs“. Die werden nicht explizit von den europäischen Leitlinien empfohlen, sondern es kommt immer auf jedes Land an. In den Ländern sind zentralisierte Vorsorgeprojekte geplant. Da macht man das so, weil man zehn bis zwölf verschiedene Punkte hat, wohin die Ärzte die Proben schicken. Unter diesem Gesichtspunkt - so steht es in der Leitlinie - ist das adäquat. Aber wenn generell „nur quantitativ“ gesagt wird, können wir dem auch nicht so richtig zustimmen.

Vorsitzender:

Herzlichen Dank. Dann kommen wir last, but not least zum VDPH. Herr Haustein, Sie fassen jetzt die Meinung der Industrie zusammen, sodass sich hier alle wiederfinden können.

Dr. Robert Haustein (VDPH):

Grundsätzlich begrüßt der VDPH die Änderung der Früherkennungsrichtlinie, auch aus dem Grund, dass das Darmkrebscreening nach unserer Meinung qualitativ verbessert wird. Wir begrüßen zudem die Weiterentwicklung der Früherkennungsuntersuchung im Rahmen eines organisierten Einladungsverfahrens. Das wurde bis jetzt noch nicht erwähnt. Das halten wir auch für eine sehr positive Sache.

Was uns etwas kritisch auffällt, betrifft zwei Punkte, einmal die Diskussion qualitative versus quantitative Verfahren. Dabei gehen wir mit einigen der Stellungnahmen hier auch mit, dass insbesondere der GBA auch in seinen tragenden Gründen erwähnt hat, dass die Steigerung der Teilnehmerate bei Männern nur möglich ist, wenn Hausärzte und hausärztlich tätige Internisten eingebunden werden. Nun ist es aber so, dass gerade diese Arztgruppen, wenn nur auf quantitative Tests reduziert wird, die Tests nicht mehr selber durchführen können. Wir haben jetzt eine Ausnahme gesehen; aber im Wesentlichen sind diese Point-of-Care-Tests ja qualitativer Natur. Gerade diese qualitativen Tests, wie sie auch eine lange Tradition in Deutschland haben, bieten die Möglichkeit, dem Patienten im Rahmen des gleichen Arztbesuchs noch die Testergebnisse mitzuteilen. Das führt zu einer Minimierung der psychosozialen Belastungen des Patienten. Das sollte man auf jeden Fall berücksichtigen.

Der zweite Punkt, auf den ich eingehen möchte, ist die bereits angesprochene Beschränkung der Methodenvielfalt. Wir sehen es als generelles Manko des Beschlussentwurfs, dass man das nur auf eine bestimmte Methode, den immunologischen Stuhltest, beschränkt. Ei-

gentlich sollte nach unserer Meinung, unabhängig von der Methode, das Erfüllen der von Ihnen aufgestellten Gütekriterien für das Erkennen von Darmkrebs und dessen Vorstufen für die potenzielle Anwendung in einem Screeningverfahren einzig entscheidend sein. Deswegen sollte nach unserer Meinung jede Methode, welche diese Kriterien erfüllt, für das Screeningprogramm zugelassen werden. Dazu gehören neben den immunologischen Stuhltests auch enzymatische Stuhltests oder auch Bluttests, soweit sie die eben aufgestellten Anforderungen erfüllen. Wir sehen eine Vorabbeschränkung auf bestimmte Methoden negativ, weil dadurch womöglich bessere Resultate durch neuere, technisch modernere Tests dem Patienten vorenthalten werden.

Aufgrund der fortgeschrittenen Zeit würde ich auf die Stellungnahme zu den anderen Kritikpunkten verzichten und verweise hier auf unsere Stellungnahme.

Vorsitzender Dr. Deisler:

Dann bedanke ich mich noch einmal ausdrücklich für Ihren Vortrag.

Damit möchte ich die Fragerunde freigeben. - Bitte der GKV-Spitzenverband.

GKV-Spitzenverband:

Sie hatten das Prozedere angesprochen, bis wann die Proben in den Praxen abgegeben werden können, und gesagt, dass das möglicherweise dazu führt, dass die Compliance nicht so hoch ist. Ich sage einmal, was uns in Bezug auf Probenstabilität bekannt ist. Einige haben in dem Stellungnahmeverfahren angegeben, dass es inzwischen für zehn Tage Probenstabilität gibt. Die Frage ist: Wie einheitlich ist das bei den Tests? Oder ist es nur ein Test, der zehn Tage Probenstabilität garantieren kann?

Vorsitzender Dr. Deisler:

Wer möchte antworten?

Dr. Andrea Lennerz (R-Biopharm AG):

Ich antworte, weil ich, glaube ich, diesen Punkt auch angeführt hatte. Es gibt unterschiedliche Probenstabilitäten bei den Tests. Ich meine, über drei Tage die Probe stabil zu halten in dem Probenpuffer, sollte realisierbar sein. Das war aber nicht der Punkt, den ich zu adressieren versuchte, sondern mein Punkt ging dahin, dass man - so habe ich es zumindest im aktuellen Entwurf verstanden - dem Patienten eine Vorgabe gibt, bis wann innerhalb der Woche er die Probe abgeben soll. Ich habe mir das noch einmal aufgeschrieben. Nicht jeder Mensch hat jeden Tag Stuhlgang. Das heißt, mit Pech wartet er einfach vielleicht bis Dienstag oder Mittwoch, bis der erste Stuhlgang kommt, und dann wären diese drei Werkstage schon kaum noch zu realisieren. Das war die Anmerkung, auf die ich abzielte.

Frau Dr. Silke Janssen (Mast Diagnostica GmbH)

Vielleicht kann ich auch noch kurz etwas dazu sagen. Die meisten Herstellersysteme geben, soweit ich weiß, eine Stabilität von sieben Tagen bei Raumtemperatur an. Nach WEO sollte man eigentlich gar nicht mehr eine Stabilität garantieren, denn Stuhl degradiert eigentlich kontinuierlich. Der Probenpuffer verhindert das nur. Man sollte einfach angeben, und zwar prozentual, wie viel Stabilität noch nach sieben oder nach zehn Tagen erhältlich ist.

Das Wichtige ist einfach, dass man dann auch guckt, bei welchem Cut-off, bei welchem Schwellenwert, man misst. Es kann ja sein, dass man beispielsweise - ich nenne jetzt einmal einen Wert von 1000 Nanogramm pro Milliliter - Hämoglobin im Stuhl hat. Wenn man da 10

bis 20 % Abfall pro Tag hat, hört sich das erst einmal viel an. Aber wichtig ist, dass der Probenpuffer die Probe stabil hält in dem Cut-off-Bereich, dass nichts unter den Cut-off-Bereich fällt, nicht negativ wird. Das können die Hersteller mittlerweile relativ gut einstellen, sodass eine Probenstabilität von sieben Tagen durchaus realistisch ist. Wichtig ist schon, dass die Stuhlprobe schnell abgegeben werden sollte. Sobald sie beim Arzt oder im Labor ist, sollte sie auch gekühlt werden. Das sollte einfach ganz klar gemacht werden. Ich halte den Zeitraum von einem Tag für die Abgabe beim Arzt für etwas sehr kurz. Dagegen finde ich die drei Tage, die der Arzt Zeit hat, sie ans Labor zu senden, eigentlich viel zu lang. Denn die Routine sieht im Moment so aus, dass die Kurierere der verschiedenen Labore täglich oder mehrmals täglich die Proben bei den Ärzten einsammeln.

Vorsitzender:

Danke schön. Bitte, eine weitere Frage des GKV-Spitzenverbands.

GKV-Spitzenverband:

Ich hätte gleich noch eine Frage, die hier anknüpft. Sollte man daher jetzt eher den Cut-off-Wert niedrig halten, damit genau diese Schwelle nicht erreicht ist? Und kann man den Cut-off-Wert heute schon im Milligramm oder Mikrogramm Blut pro Gramm Stuhl angeben oder eher so, wie wir es jetzt noch gemacht haben, mit Positivitätsrate, wo man je nach den Studien den Cut-off-Wert aus dem Zulassungs- und CE-Verfahren übernimmt?

Vorsitzender Dr. Deisler:

Wer möchte antworten? - Frau Janssen, bitte.

Dr. Silke Janssen (Mast Diagnostica GmbH): Jeder Hersteller kann seinen Cut-off in Mikrogramm pro Gramm Stuhl angeben. Das ist eine einfache Umrechnung, die jeder Hersteller machen kann oder die man auch angeben kann. Wenn Sie sich jetzt für einen Schwellenwert entscheiden, bedeutet das allerdings, dass in dem Moment die klinische Studienlage des betreffenden Testsystems berücksichtigt werden muss, auch welches Screening-Kollektiv in dieser Studienlage untersucht wurde. Das hat Holland gezeigt, wo die Pilotstudien mit einem Test von Hersteller A gemacht worden sind. Dann wurde das Screening mit Hersteller B gemacht, und es wurde einfach nur umgerechnet. Das hat nicht funktioniert, weil sich da die Systeme doch unterscheiden.

Dr. Christian Peter Pox (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten):

Wenn ich ergänzen darf: Weil die Ärzte diese Fragen auch haben, haben wir die Fragestellung dahingehend gelöst, dass der Arzt an dem Gerät umstellen kann, wie das Ergebnis angezeigt wird. Denn die Berechnung läuft ja ohnehin im Hintergrund, und der Arzt bekommt es so angezeigt, wie er es eben braucht.

Vorsitzender Dr. Deisler:

Die Fachgesellschaft.

Prof. Dr. Thomas Seufferlein (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten):

Aus medizinischer Sicht ist aber Letzteres, was Sie angeboten haben, sinnvoll, also nicht den Cut-off-Wert sehr niedrig anzulegen, einfach deswegen, weil wir mit dem iFBOT-Verfahren natürlich ein Verfahren anbieten wollen, das Koloskopien einspart. Bei einem sehr geringen Cut-off-Wert würde das zu sehr vielen Koloskopien führen, was letztendlich die Sinnhaftigkeit des Verfahrens infrage stellt. Dann wird der Test häufiger falsch-positiv. Man sollte also eher einen sinnvollen Abnahmealgorithmus definieren und dann im Prinzip entsprechend der Studienlage den Schwellenwert einstellen. Das macht mehr Sinn. Und wir haben hier keine Verhältnisse wie in Australien. Die Screening-Bereitschaft ist im Sommer ohnehin sehr niedrig. Ich würde also nicht bei einer Temperatur von 45 Grad Proben verschicken. Das ist in Australien Realität, aber bei uns Gott sei Dank immer noch die Ausnahme. Wenn die globale Erwärmung zunimmt, müssen wir uns noch anderes überlegen.

Vorsitzender Dr. Deisler:

Der GKV-Spitzenverband hat eine Frage.

GKV-Spitzenverband:

Wir hatten auch bei uns geprüft, inwieweit der Schwellenwert u. Ä. mit der CE-Zulassung vorgegeben ist. Wir fordern ja eine Studie usw. Damit ist für jeden Test, auch für das Labor, wenn man sich für den Test mit unseren Kriterien entscheidet, ein fester Schwellenwert vorgegeben. Da ist also gar keine Variabilität gegeben.

Vorsitzender Dr. Deisler:

Sie versuchen bitte eine Frage daraus zu machen. Oder war das eine Anmerkung?

GKV-Spitzenverband:

Ich frage nur, ob das festgeschrieben ist und ob wir überhaupt die Chance haben, hier zu prüfen oder zu variieren.

Vorsitzender Dr. Deisler:

Es war trotzdem eher eine Anmerkung. Möchte jemand das Wort ergreifen? Die Fachgesellschaft, bitte.

Prof. Dr. Thomas Seufferlein (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten):

Deswegen halten wir es für umso wichtiger, dass wir dann im Rahmen dieses Verfahrens auch weiter validieren, wie viele Koloskopien es gab und was dabei herauskam, weil das zu einer Readjustierung in der Versorgung führen wird, die wir im Rahmen kleiner Studien gar nicht abbilden können, sondern wir brauchen die Daten aus der Versorgung, um sie wieder in die Versorgung zu bringen. Hier muss sich der Kreis schließen. Deswegen macht das Sinn.

Vorsitzender Dr. Deisler:

Der GKV-Spitzenverband hat eine Frage.

GKV-Spitzenverband:

Das greift auch das auf, was Herr Professor Seufferlein gesagt hat, und zwar zum Thema Datenerfassung. Dem können wir zustimmen. Es gibt von Herrn Prof Brenner aus Heidelberg einen Vorschlag, wie man über die Koloskopie-Auswertung eine Art Leit... (*Versprecher!*) berechnen kann und dadurch auch ein bisschen die Güte. Dazu bräuchte man aber in der Koloskopie den Test, möglicherweise auch den Schwellenwert oder die Angabe, wie er eingestellt ist. Sehen Sie eine Möglichkeit, dass das an die Koloskopeure kommt?

Vorsitzender Dr. Deisler:

Herr Pox, Sie haben das Wort.

Dr. Christian Peter Pox (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten):

Sie müssen die Schwellenwerte ja nicht angeben. Sie müssen nur angeben, welcher Test eingesetzt wurde. Wenn Sie da eine gewisse Auswahl treffen, müssen Sie auch keinen Cut-off angeben, sondern einfach nur sagen, welcher Test eingesetzt worden ist. Das kann der Kollege ankreuzen. Man müsste fordern, dass das auf die Überweisung draufgeschrieben wird. Dann hätten Sie dieses Problem ganz einfach gelöst.

Ich würde immer davor warnen, irgendwie Cut-offs einzufügen; denn wenn sie geändert würden, müsste man gleich alles ändern. Wenn Sie hingegen den Test namentlich nennen, haben Sie diesbezüglich kein Problem.

Vorsitzender Dr. Deisler:

Bitte, Herr Kröker.

Dr. René M. Kröker (ScheBo Biotech AG):

Das würde ich gern noch einmal aufnehmen. Denn es kam gerade so heraus: Herr Pox ist ganz vorsichtig geworden und sagte: Tests verfallen nur dem Test. Mir ist das immer noch nicht klar, denn der Spitzenverband der Industrie, das sind ja nicht nur wir jetzt hier, sondern das sind auch andere: Warum nimmt man nicht andere Verfahren mit hinein, wenn - Sie haben es gerade gesagt - doch die Kriterien feststehen. Und die sind unabhängig; die sind nämlich an der Endoskopie orientiert und nicht am Cut-off. Es wäre nämlich sonst so, dass jeder seinen Cut-off wieder ändern müsste.

Ich hatte eingangs gesagt, es wäre vielleicht wünschenswert gewesen, einen Cut-off festzulegen. Aber man kann es anders machen, klinisch. Man sagt: Es gelten die und die Kriterien, Sensitivität, Spezifität. Ich habe noch keine richtige Antwort darauf bekommen, warum man an einem bestimmten Verfahren festhält. Vielleicht kann jemand etwas dazu sagen.

Vorsitzender Dr. Deisler:

Es ist ein Fragespiel von uns an Sie, nicht ein Fragespiel von Ihnen an uns. Wir werden natürlich alles, was Sie sagen, in unserem Herzen bewegen und in unseren Beratungen abwägen, je nachdem, insgesamt. - Aber der GKV-Spitzenverband hat eine Frage.

GKV-Spitzenverband:

Es geht um den Cut-off-Wert. Frau Janssen, Sie haben in der Stellungnahme angegeben, dass Ihr Test unsere Kriterien erfüllt, mit verschiedenen Cut-off-Werten. Kann ich davon

ausgehen, dass der Test in Deutschland nur mit einem Cut-off-Wert das CE-Zeichen hat, oder gibt es jetzt wirklich zwei verschiedene?

Dr. Silke Janssen (Mast Diagnostica GmbH):

In der Gebrauchsanleitung des Herstellers ist überhaupt kein Cut-off angegeben, sondern der Hinweis, dass das Labor den Schwellenwert selbst zu evaluieren hat.

Vorsitzender Dr. Deisler:

Gibt es Fragen jenseits des GKV-Spitzenverbandes? - Bislang nicht. Dann bitte, Frau Uschold, Sie haben das Wort.

GKV-Spitzenverband:

Ich hätte noch eine Frage zu dem Thema Ringversuche. Frau Janssen hat schon gesagt, sie komme vielleicht später noch dazu. Das ist eine offene Frage. Das wird international zum Teil ja gemacht. Ich meine, die Niederländer haben eine externe Qualitätssicherung. Gibt es dazu schon mehr konkrete Hinweise oder Studien, die Sie uns nennen könnten, Ansprechpartner, Personen, die man kontaktieren kann, damit man so ein Verfahren etablieren kann?

Dr. Silke Janssen (Mast Diagnostica GmbH):

Mir ist nur bekannt von den Engländern, dass sie aktuell einen Ringversuch für Fit zu etablieren versuchen - unter Zuhilfenahme von artifiziellen Stuhlproben oder artifiziellem Material, so wie es auch von der WEO in dem Papier gefordert wird. Ich weiß, dass in Japan artifizielles Material verfügbar ist und dass in Japan auch externe Ringversuche und Kontrollen damit laufen.

Vorsitzender Dr. Deisler:

Die KBV hat eine Frage.

KBV:

Genau, und zwar an die Firma Orion. Der Beschlussentwurf sieht vor, dass die Kriterien, die spezifiziert sind, anhand einer koloskopieüberprüften Studie dargelegt werden. Die erste Frage wäre: Existiert diese Untersuchung für Ihre Verfahren?

Die zweite Frage ist: Wie gewährleisten Sie die Qualitätssicherung in Ihren Verfahren?

Dirk Arnold (oder Dr. Gerhard Brenner) (Orion Diagnostica):

Frage 1: Ja.

Frage 2: Mit dem Gerät kann man genauso an den Ringversuchen teilnehmen wie die Labore auch. Wir haben zwei Möglichkeiten: interne Qualitätskontrolle durch eine Kontrolllösung - diese interne Qualitätskontrolle findet wöchentlich statt - und die externe Qualitätskontrolle durch Teilnahme an Ringversuchen.

Vorsitzender Dr. Deisler:

Dankeschön. Gibt es weitere Fragen? - Das ist nicht der Fall.

Dann darf ich mich bei Ihnen herzlich dafür bedanken, dass Sie gekommen sind und uns Rede und Antwort gestanden haben. Sie können davon ausgehen, dass alles das, was Sie gesagt haben, auch in unsere Beratungen Eingang findet. Ich wünsche Ihnen einen guten Nachhauseweg. Kommen Sie gesund an Ihren Arbeitsplatz zurück.

Die Anhörung ist geschlossen.

(Schluss der Anhörung: 13:15 Uhr)

D Gesamtbewertung

Der Beschlussfassung des G-BA soll gemäß 2. Kapitel § 13 VerfO ein umfassender Abwägungsprozess vorausgehen, der unter Einbeziehung der wissenschaftlichen Erkenntnisse, insbesondere der nach Evidenzkriterien ausgewerteten Unterlagen erfolgt.

GKV-SV/ KBV:

Auf der Grundlage des MDS-Gutachtens konnte ein Hinweis auf einen Zusatznutzen eines iFOBT-basierten Screenings gegenüber einem gFOBT-basierten Screening festgestellt werden. Der gFOBT als auch der iFOBT messen occultes Blut im Stuhl. Dieser Parameter ist ein indirekter Hinweis auf ein kolorektales Karzinom oder dessen Vorstufen, da diese häufiger bluten als die gesunde Darmschleimhaut. Die Ergebnisse der vorliegenden Testgütestudien zeigen, dass mit dem iFOBT kolorektale Karzinome und dessen Vorstufen zuverlässiger entdeckt werden können. Es wird davon ausgegangen, dass der belegte Nutzen des gFOBT hinsichtlich der Senkung der Inzidenz und Mortalität des kolorektalen Karzinoms auf den iFOBT übertragen und durch die besseren Testgütwerte die Inzidenz und Mortalität weiter gesenkt werden kann. Der iFOBT soll den gFOBT ersetzen und neben der Früherkennungs-koloskopie als alternative Screeningoption angeboten werden.

GKV-SV	KBV
<p>In Abwägung der vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnisse und den Empfehlungen aus den Stellungnahmeverfahren wird empfohlen, dass der Test auf occultes Blut mit quantitativen iFOBTs durchgeführt wird, die die in der Richtlinie genannten Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Die eingesetzten Tests sollen für fortgeschrittene Adenome und kolorektale Karzinome eine Sensitivität von mindestens 25% und eine Spezifität von mindestens 90% besitzen. – Diese Testgütekriterien sollen anhand einer Testgütestudie mit Koloskopie als Referenztest belegt werden. – Eine Screeningrunde wird mit einer Stuhlprobe durchgeführt. – Das Stuhlprobenentnahmesystem des eingesetzten iFOBT ermöglicht eine einfache und hygienische Handhabung sowie eine Abnahme einer exakt definierten Stuhlmenge (unabhängig von der Konsistenz). – Bei den eingesetzten iFOBT kann die Probe in dem vorgegebenen Cut-off-Bereich über mind. 5 Tage bei Raumtemperatur zuverlässig analysiert werden. <p>Auch die Europäischen Leitlinien zur Qualitätssicherung von Krebsfrüherkennungspro-</p>	<p>In Abwägung der vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnisse und den Empfehlungen aus den Stellungnahmeverfahren wird empfohlen, dass der Test auf occultes Blut mit quantitativen iFOBTs durchgeführt wird, die die in der Richtlinie genannten Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Die eingesetzten Tests sollen für fortgeschrittene Adenome und kolorektale Karzinome eine Sensitivität von mindestens 25% und eine Spezifität von mindestens 90% besitzen. – Diese Testgütekriterien sollen anhand einer Testgütestudie mit Koloskopie als Referenztest belegt werden. – Das Stuhlprobenentnahmesystem des eingesetzten iFOBT ermöglicht eine einfache und hygienische Handhabung sowie eine Abnahme einer exakt definierten Stuhlmenge (unabhängig von der Konsistenz). <p>Die Europäischen Leitlinien zur Qualitätssicherung von Krebsfrüherkennungsprogram-</p>

grammen empfehlen für ein populationsbasiertes Darmkrebscreening quantitative iFOBT und automatisierte Analyseverfahren in Verbindung mit internen und externen Qualitätssicherungsmaßnahmen, um die analytischen und prozessbezogenen Unterschiede bei der Durchführung zu minimieren. Die Anzahl der „analytical centres“ sollte daher gering sein. Die Untersuchungen sollten von nach ISO 15189 akkreditierten Labors erbracht werden (siehe EU LL 2010, S. 105 - 108).

In Anlehnung an diese Empfehlungen der EU LL werden folgende Regelungen zur Qualitätssicherung aufgenommen. Die Durchführung des immunologischen Stuhltests setzt eine Genehmigung gemäß der Vereinbarung zu den Laboratoriumsuntersuchungen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur Ausführung und Abrechnung von Leistungen nach den Gebührenordnungspositionen des 4. Abschnitts 32 Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) voraus.

Ergänzend dazu muss das medizinische Laboratorium als organisatorische Voraussetzung pro Quartal mindestens 10.000 Stuhlproben mit iFOBT untersuchen. Hiervon kann in einzelnen Quartalen abgewichen werden, wenn pro Kalenderjahr eine Gesamtzahl von mindestens 40.000 Stuhlproben erreicht wird. Auf dieser Grundlage können u. a. der Anteil an nicht verwertbaren Tests sowie der Anteil an positiven Proben an der Gesamtzahl der Proben ermittelt werden. Diese werden von den EU LL als „early performance indicators“ empfohlen. Die „early performance indicators“ werden differenziert nach Testprodukt und medizinischem Laboratorium ausgewertet. Der Anteil an nicht verwertbaren Proben soll bei höchstens 3 % liegen, empfohlen wird ein Wert von unter 1%. Damit dieser „early performance indicator“ in den Quartalsberichten als möglichst zuverlässig (Signifikanzniveau von 5%) eingestuft werden kann, müssen als Berechnungsgrundlage mindestens 10.000 untersuchte Proben vorliegen.

Die Darmkrebsfrüherkennung soll in ein organisiertes Früherkennungsprogramm gemäß § 25a SGB V weiterentwickelt werden. Dieses Programm soll u. a. eine systematische Erfassung, Überwachung und Verbesserung der Qualität des Früherkennungsprogramms umfassen. Die Beratungen hier-

men empfehlen für ein populationsbasiertes Darmkrebscreening, dass iFOBT mit nachgewiesener hoher Spezifität und Sensitivität alternativ zum Guaiak-Test eingesetzt werden können. Sensitivität und Spezifität des Tests hängen entscheidend von der Art der Testdurchführung und der Patienteninstruktion ab. Die Einbindung in die Arzt-Patienten-Bindung ist deshalb existentiell. Der positive Effekt des FOBT beruht auf einer Diagnose kolorektaler Karzinome in einem früheren prognosegünstigeren Stadium. Vorteil des FOBT ist dabei vor allem die leichte Durchführbarkeit mit niederschwelligem Zugang.

Steht der FOBT als POCTest zur Verfügung, besteht die Möglichkeit, dem Patienten im Rahmen desselben Arztbesuchs noch das Ergebnis mitzuteilen. Dies minimiert die psychosoziale Belastung und erhöht die Akzeptanz bei den betroffenen Patienten und kann dadurch eine Erhöhung der Teilnahmeraten erzeugen.

Bei der Anwendung von POC entfällt auch die Transportzeit. Aufgrund des kontinuierlichen Abbaus von Hämoglobin in der Stuhlprobe ist ohne Inkaufnahme einer mehrtägigen Transportzeit von einer besseren Prä-Analytik auszugehen und in der Folge mit einem geringeren Risiko falsch-negativer Befunde.

Die Analyse muss in geeigneter Weise internen und externen Qualitätssicherungsmaßnahmen unterzogen werden. Dabei gelten für den POC und den in Zentrallaboren ausgewerteten iFOBT gleichermaßen die Vorgaben der Medizinproduktebetriebsverordnung.

In der Zusammenschau überwiegen daher die Vorteile eines niederschweligen Zugangs, der besseren Einbindung in die Arzt-Patienten-Interaktion und die Minimierung der psychosozialen Belastungen gegenüber den Vorteilen zentralisierter Verfahren.

Die Darmkrebsfrüherkennung soll in ein organisiertes Früherkennungsprogramm gemäß § 25a SGB V weiterentwickelt werden.

Bis die Strukturen des organisierten Darmkrebscreenings etabliert sind, werden die Jahresberichte zu den Ergebnissen der iFOBT-Untersuchung erstellt und auf Anfrage der vom G-BA bestimmten Stelle für die systematische Erfassung des Anteils an po-

<p>zu sind noch nicht abgeschlossen. Bis die Strukturen des organisierten Darmkrebs-screening etabliert sind, werden auf der Grundlage von aggregierten Daten Quartalsberichte u. a. mit den oben dargestellten „early performance indicators“ erstellt. Desweiteren ist eine Anpassung der Dokumentation der Koloskopie geplant.</p>	<p>sitiven und verwertbaren iFOBT zur Verfügung gestellt. Um kurzfristig zusätzlich auch die Ergebnisse der koloskopischen Untersuchung nach positivem iFOBT erfassen und auswerten zu können, wird der „Dokumentationsbogen zur Früherkennungs-Koloskopie“ gemäß Anlage III KFE-RL angepasst und erweitert.</p>
---	--

E Bürokratiekostenermittlung

Siehe Tragende Gründe