

# Addendum I

# Kapitel B-6.2: Ankündigung des Bewertungsverfahrens

der Zusammenfassenden Dokumentation zum 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: 1. Juni 2015



# Inhalt

B-6.2	2.1	Ankundigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger	4
B-6.2	2.2	Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen	5
B-6.2	2.3	Übersicht der eingegangenen Einschätzungen	8
B-6.2	2.4	Übersicht der eingegangenen Antworten zum Fragebogen	9
Α	Fra	gen zur Wirksamkeit	9
a.	Wie zu (	e schätzen Sie den Nutzen und die diagnostische Güte der iFOBTs im Vergleich den bisherigen gFOBTs im Primärscreening auf Darmkrebs ein?	9
b.	Ade	lche Zielläsionen sollten vom Screeningtest zuverlässig detektiert werden (alle enome und Karzinome, nur fortgeschrittene Adenome und Karzinome, nur zinome)?	15
C.	fals	welcher Genauigkeit (Sensitivität) sollten sie – angesichts der Tatsache, dass ch-negative Befunde ggf. aufgrund eines verzögerten Therapiebeginns zu einer ünstigeren Prognose führen könnten – detektiert werden?	17
d.	We Abk	lche Häufigkeit falsch-positiver Befunde bzw. welche Häufigkeit von klärungskoloskopien sollte nicht überschritten werden?	21
В	Fra	gen zur Methode	24
a.	der Stu wer Tes	gibt viele unterschiedliche iFOBTs auf dem Markt. Welche Aspekte sollten bei Auswahl des Tests berücksichtigt werden (z.B. Technik der hlprobenentnahme, Anzahl der Stuhlgänge, aus denen Proben entnommen den, Kühlung / Lagerung der Stuhlproben, Zeit zwischen Probenentnahme und stauswertung, Ort der Testauswertung usw.)? Welche dieser Aspekte sind onders zu beachten, um die Teilnahmebereitschaft am Screening zu erhöhen?	24
С	Erg	änzende Angaben zur Anwendung	41
a.	Erre	e sollte ein iFOBT-basiertes Darmkrebsscreening organisiert sein (z.B. eichen der Zielgruppen, optimaler Testzeitpunkt, Testintervall, Folgediagnostik, erapieeinleitung)?	41
b.	Dok	lche Qualitätsvorgaben (z.B. fachlich/personell/apparativ, Durchführung, kumentation und Evaluation, Bewertung der Ergebnisqualität) halten Sie für ein BT-basiertes Darmkrebsscreening für erforderlich?	45
D		schätzung der Wirtschaftlichkeit	
a.		e hoch sind die Kosten der von Ihnen genannten iFOBT pro Untersuchung und Vergleich zum gFOBT?	51
b.	iFO Dar	e hoch schätzen Sie die Gesamtkosten pro Jahr in Deutschland bei einem BT-basierten Darmkrebsscreening im Vergleich zum gFOBT-basierten mkrebsscreening (Kosten/Nutzen-Abwägung für die Gesamtheit der sicherten)?	53
C.	bas geg	lche Kosten-Nutzen-Bilanz ergibt sich aus der Einführung eines iFOBT- ierten Darmkrebsscreenings und der rechtzeitig eingeleiteten Therapie ienüber einem gFOBT-basierten Darmkrebsscreening (Kosten/Nutzen- vägung für den einzelnen Patienten)?	56
Е	Erg	änzungen	60
a.		t es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht ücksichtigt wurden?	60
B-6.2	2.5	Literatur aus ersten Einschätzungen	65

Anlage 1 – Wirtschaftlichkeitsschätzung Stiftung LebensBlick	83
Anlage 2 – Wirtschaftlichkeitsberechnung Orion Diagnostica	84
Anlage 3 – Anhang 1 von World Endoscopy Organization (WEO) Colorectal Cancer Screening Committee (WEO CRC SC)	85
Anlage 4 –Kosten-Effizienz-Rechnung CARE diagnostica	87

#### B-6.2.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger



# Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 22. September 2014 BAnz AT 22.09.2014 B2 Seite 1 von 1

### Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über ein Beratungsthema zur Überprüfung
gemäß § 25 Absatz 4 Satz 2
des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):
Bewertung eines iFOBT-basierten Darmkrebsscreenings
im Vergleich zu einem gFOBT-basierten Darmkrebsscreening

Vom 18. September 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft seine Krebsfrüherkennungs-Richtlinie gemäß gesetzlichem Auftrag § 25 Absatz 4 Satz 2 SGB V.

Der G-BA veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen. Entsprechend der Festsetzung des G-BA vom 18. September 2014 wird das folgende Thema beraten:

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

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztegesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen der Hersteller von Medizinprodukten und -geräten und den gegebenenfalls betroffenen Herstellem von Medizinprodukten Gelegenheit gegeben werden, durch Beantwortung eines Fragebogens eine erste Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand abzugeben.

Die Einschätzungen zu dem oben genannten Beratungsthema sind anhand des Fragebogens innerhalb einer Frist von 4 Wochen nach dieser Veröffentlichung in elektronischer Form an folgende E-Mail-Adresse zu senden:

kfe-rl@g-ba.de

Den Fragebogen sowie weitere Erläuterungen finden Sie auf der Internetseite des G-BA unter: https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2063/.

Berlin, den 18. September 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss Unterausschuss Methodenbewertung

> Der Vorsitzende Deister

### B-6.2.2 Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen

Anlage I

# Fragebogen



#### Gemeinsamer Bundesausschuss

Unterausschuss Methodenbewertung

Erläuterungen zur Beantwortung des beiliegenden Fragebogens zur Bewertung eines iFOBT-basierten Darmkrebsscreenings im Vergleich zu einem gFOBT-basierten Darmkrebsscreening

In § 25 Abs. 3 SGB V ist gesetzlich festgelegt, unter welchen Voraussetzungen Früherkennungsuntersuchungen zu Lasten der Krankenkassen durchgeführt werden können.

Gemäß § 25 Abs. 4 Satz 2 bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 das Nähere über Inhalt, Art und Umfang der Untersuchungen sowie die Erfüllung der Voraussetzungen nach Absatz 3.

Die derzeit für GKV-Versicherte etablierten Maßnahmen zur Früherkennung von Darmkrebs umfassen Tests auf okkultes Blut im Stuhl (FOBT). Hierbei werden derzeit Guajak-basierte Tests auf okkultes Blut im Stuhl (kurz: gFOBT) verwendet.

Neben den gFOBT gibt es immunologische Tests auf okkultes Blut im Stuhl (kurz: iFOBT), deren Verwendung im Rahmen der Darmkrebs-Früherkennung zu Lasten der Krankenkassen derzeit nicht vorgesehen ist.

Der G-BA überprüft, ob eine Implementierung eines iFOBT-basierten Darmkrebsscreenings mit einem Zusatznutzen im Vergleich zu einem gFOBT-basierten Darmkrebsscreening verbunden ist.

Davon unberührt bleibt die generelle Wahlmöglichkeit zwischen FOBT und Koloskopie für Versicherte ab dem Alter von 55 Jahren.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte legen Sie Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen zu Grunde.

Sollten Ihrer Meinung nach wichtige Aspekte in der Beurteilung der Methode in diesen Fragen nicht berücksichtigt sein, bitten wir darum, diese Aspekte zusätzlich zu erläutern.

Maßgeblich für die Beratung der Methode durch den Gemeinsamen Bundesausschuss sind die wissenschaftlichen Belege, die Sie zur Begründung Ihrer Einschätzung anführen. Bitte ergänzen Sie Ihre Einschätzung daher durch Angabe der Quellen, die für die Beurteilung des genannten Verfahrens maßgeblich sind und fügen Sie die Quellen bitte - soweit möglich - in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an kfe-rl@g-ba.de zu übersenden.

Mit der Abgabe einer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in einem Bericht des Gemeinsamen Bundesausschusses wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden
Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).
Fragebogen zur Bewertung eines iFOBT-basierten Darmkrebsscreenings im Vergleich zu einem gFOBT-basierten Darmkrebsscreening
A. Fragen zur Wirksamkeit
Wie schätzen Sie den Nutzen und die diagnostische Güte der iFOBTs im Vergleich zu den bisherigen gFOBTs im Primärscreening auf Darmkrebs ein?
Welche Zielläsionen sollten vom Screeningtest zuverlässig detektiert werden (alle Adenome und Karzinome, nur fortgeschrittene Adenome und Karzinome, nur Karzinome)?

Mit welcher Genauigkeit (Sensitivität) sollten sie – angesichts der Tatsache, dass falschnegative Befunde ggf. aufgrund eines verzögerten Therapiebeginns zu einer ungünstigeren Prognose führen könnten – detektiert werden?

Welche Häufigkeit falsch-positiver Befunde bzw. welche Häufigkeit von Abklärungskoloskopien sollte nicht überschritten werden?

#### B. Fragen zur Methode

Es gibt viele unterschiedliche iFOBTs auf dem Markt. Welche Aspekte sollten bei der Auswahl des Tests berücksichtigt werden (z.B. Technik der Stuhlprobenentnahme, Anzahl der Stuhlgänge, aus denen Proben entnommen werden, Kühlung / Lagerung der Stuhlproben, Zeit zwischen Probenentnahme und Testauswertung, Ort der Testauswertung usw.)? Welche dieser Aspekte sind besonders zu beachten, um die Teilnahmebereitschaft am Screening zu erhöhen?

#### C. Ergänzende Angaben zur Anwendung

Wie sollte ein iFOBT-basiertes Darmkrebsscreening organisiert sein (z.B. Erreichen der Zielgruppen, optimaler Testzeitpunkt, Testintervall, Folgediagnostik, Therapieeinleitung)?

Welche Qualitätsvorgaben (z. B. fachlich/personell/apparativ, Durchführung, Dokumentation und Evaluation, Bewertung der Ergebnisqualität) halten Sie für ein iFOBT-basiertes Darmkrebsscreening für erforderlich?

#### D. Einschätzung der Wirtschaftlichkeit:

Wie hoch sind die Kosten der von Ihnen genannten iFOBT pro Untersuchung und im Vergleich zum gFOBT?

Wie hoch schätzen Sie die Gesamtkosten pro Jahr in Deutschland bei einem iFOBT- basierten Darmkrebsscreening im Vergleich zum gFOBT-basierten Darmkrebsscreening
(Kosten/Nutzen-Abwägung für die Gesamtheit der Versicherten)?
Welche Kosten-Nutzen-Bilanz ergibt sich aus der Einführung eines iFOBT-basierten Darmkrebsscreenings und der rechtzeitig eingeleiteten Therapie gegenüber einem gFOBT- basierten Darmkrebsscreening (Kosten/Nutzen-Abwägung für den einzelnen Patienten)?
E. Ergänzungen
(z. B. Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?)

# B-6.2.3 Übersicht der eingegangenen Einschätzungen

lfd. Nr.	Einschätzende(r)	Eingang am
1	Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Netzwerk gegen Darmkrebs, Felix-Burda-Stiftung, Stiftung LebensBlicke	10.10.2014
2	Die Stiftung LebensBlicke - Früherkennung Darmkrebs (als Ergänzung zur gemeinsamen Einschätzung mit DKFZ, Netzwerk Darmkrebs und Burda Stiftung)	10.10.2014
3	Orion Diagnostica Oy	10.10.2014
4	MVZ Labor Prof. Enders und Kollegen	15.10.2014
5	Mast Diagnostica	15.10.2014
6	DGHO - Deutsche Gesellschaft Für Hämatologie und medizinische Onkologie	18.10.2014
7	VDGH - Verband der Diagnostica-Industrie e. V.	20.10.2014
8	DGVS - Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdau- ungs- und Stoffwechselkrankheiten	20.10.2014
9	Beckman Coulter GmbH (Marketing Manager Klinische Chemie)	20.10.2014
10	Beckman Coulter GmbH (Primary Care Diagnostics, Scientific Affairs)	20.10.2014
11	Hitado GmbH	20.10.2014
12	World Endoscopy Organization (WEO) Colorectal Cancer Screening Committee (WEO CRC SC)	20.10.2014
Eing	ang nach Ablauf der Frist:	
13	CARE diagnostica Laborreagenzien GmbH	23.10.2014

## B-6.2.4 Übersicht der eingegangenen Antworten zum Fragebogen

## A Fragen zur Wirksamkeit

a. Wie schätzen Sie den Nutzen und die diagnostische Güte der iFOBTs im Vergleich zu den bisherigen gFOBTs im Primärscreening auf Darmkrebs ein?

Einschätzende(r)	Antwort
DKFZ, Netzwerk gegen Darm- krebs, Felix Burda Stiftung, Stiftung Le- bensBlicke	Die diagnostische Güte der iFOBTs ist der diagnostischen Güte der bisherigen gFOBTs hoch überlegen. Allerdings gibt es eine große Spannbreite der Sensitivität und Spezifität der auf dem Markt angebotenen iFOBTs, die in erster Linie aus großen Unterschieden in der Einstellung des Schwellenwerts für ein positives Ergebnis resultieren. Bei Einstellung des Schwellenwerts auf Werte, die zu einer mit den herkömmlichen gFOBTs vergleichbaren Positivitätsrate führen, zeigen die iFOBTs eine 2- bis 3-fach höhere Sensitivität sowie eine höhere Spezifität als die herkömmlichen gFOBTs (1-6).
Stiftung LebensBlicke	Der i-FOBT hat im Vergleich zu dem g-FOBT eine deutlich höherer Sensitivität, die zu einer höheren Entdeckungsrate insbesondere von Adenomen >1cm, fortgeschrittenen Adenomen und kolorektalen Karzinomen im Primärscreening auf Darmkrebs und seiner möglichen Vorstufen führt. Eine Einhaltung einer Diät ist nicht erforderlich, was die Akzeptanz zur Teilnahme erhöht. Die höhere Sensitivität des i-FoBT ist vor allem für solche Versicherten von Bedeutung, die aus welchen Gründen auch immer die invasive Darmkrebsfrüherkennung mittels Koloskopie ablehnen. Diesen Versicherten ist der vergleichsweise bessere Stuhltest auch als Kassenleistung anzubieten. Die Sensitivität für die Detektion fortgeschrittener Adenome lag in einem deutschen Studien-Vergleich von 6 verschiedenen Produkten des i-FOBT zwischen 25,4% und 71,5% im Vergleich zum g-FOBT mit 9,4% (Hundt et. al Comparative Evaluation) deutlich höher. Die Detektionsrate ist abhängig von der Einstellung der Empfindlichkeit (cut-off) durch den Hersteller. Der cut-off legt fest, ab wann ein Testergebnis als positiv bzw. negativ zu bewerten ist. Eine cut-off - Einstellung zum Erreichen einer hohen Sensitivität hat aber den Nachteil einer niedrigeren Spezifität. Dies führt zu einem Anstieg der falsch positiven Befunde mit der Folgewirkung zusätzlicher (überflüssiger) Abklärungskoloskopien.
Orion Diagnostica Oy	<ul> <li>Nutzen/Vorteile der iFOB-Tests:</li> <li>Keine Diät erforderlich, keine Kreuzreaktionen mit Medikamenten, daher sicherere diagnostische Güte durch Vermeidung von Patientenfehlern</li> <li>Höhere Sensitivität und Spezifität im Vgl. zu gFOBT, deutlich weniger falsch positive und falsch negative Ergebnisse</li> <li>Bei quantitativen iFOBT POC Tests zielgerichtete, individuelle Anpassung an persönliche Disposition des Patienten, weiterführende Diagnostik sowie Anpassung an Leitlinien möglich</li> </ul>
MVZ Labor Prof. Enders und Kollegen	Während der einmalige Guajak-basierte Test auf okkultes Blut im Stuhl eine Sensitivität für kolorektale Karzinome von 33 bis 50% aufweist, weisen immunologische Testverfahren eine Sensitivität von 60 bis 85% auf [2]. In zwei eigenen Studien [1, 3] konnten diese Daten bestätigt werden. Gleichzeitig wurden in diesen Studien auch größere Adenome (> 1 cm) mit einer Sensitivität von 76 – 80% erkannt werden. Die Spezifität des iFOBT ist mit derjenigen des gFOBT zumindest vergleichbar, sofern der iFOBT richtig konzipiert ist [1, 5].
Mast Diagnosti-	*Es wird im Folgenden die von der Expert Working Group "FIT for Screening" der World Endoscopy Organization (WEO) 2012 empfohlene Nomenklatur "FIT" (Fecal Immunochemical Tests for Hemoglobin) verwendet (2).

Einschätzende(r)	Antwort
ca GmbH	Es ist mittlerweile international anerkannt, dass FITs (iFOBTs)* den bisherigen gFOBTs überlegen sind. FITs haben einen höheren Nutzen und weisen eine bessere diagnostische Güte im Vergleich zu den bisherigen gFOBTs im Primärscreening auf Darmkrebs auf, dieses wird durch die folgenden Punkte belegt:  • Die "European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis" (1) empfehlen bereits seit 2010 in Kapitel 4, dass immunochemische Tests momentan Mittel der Wahl für Bevölkerungsscreenings sind, "da diese verbesserte Testeigenschaften haben verglichen mit den konventionellen Guajak-basierten Tests. Sie sind analytisch und klinisch sensitiver und spezifischer, die Analyse kann automatisiert werden und der Anwender kann die Konzentration einstellen, bei welcher ein positives Ergebnis gemeldet wird." Diese Empfehlung bezieht sich nur auf quantitative FIT-Tests, so wird es auch in einer späteren Zusammenfassung und Kommentar dieser Guideline spezifiziert (3).  • Die bislang offenkundige aber fehlende Evidenz über eine Reduktion der Mortalitätsrate durch ein etabliertes FIT-Screening-Programm wurde nun bestätigt. In einer aktuellen italienischen Studie (4) aus September 2014 wird erstmals der Einfluss eines FIT-basierten Screening-Programms auf die KRK (Kolorektales Karzinom)-Mortalität untersucht und ein damit verbundener Rückgang der Mortalitätsrate festgestellt: In der Veneto-Region wurde die Altersgruppe 50-69 Jahre in verschiedenen Gebieten flit-basierten Screening-Programm eingeladen. Es wurden die KRKMortalitätsratet von 1995-2011 verglichen zwischen den Gebieten, wo das Screening früh in 2002-2004 startete (ESA, early screening area) und den Gebieten, wo das Screening serst später zwischen 2008-2009 (LSA, late screening areas) eingeführt wurde. Ergebnis: Vor Einführung des Screenings war die KRK-Mortalität und Inzidenz in den beiden Gebieten gleich. In dem frühen Screening-Gebiet ESA reduzierte sich die Mortalitätsrate im Zeitraum von 2006-2011 verglichen mit 1995-2000 um bis zu 22

Testeigenschaft  Sensitivität	Ergebnis	αEΩDT	FIT	۸	FIT B
Sensitivität		gFOBT		ascreen)	(OC-Senso
	KRK fortg. Neoplasien	33,3% 8,6%	60% 23.4		73,3% 25,7%
Spezifität	alle Neoplasien KRK	5,5% 95,2%	11,5 95,4	%	12,1% 95,5%
<ul> <li>Eine weitere Stu 6 qualitative FIT ebenfalls auf ein ierten die unters zug auf Sensitiv</li> <li>Park et al. zeigte (quantitative) FI' den Nachweis v rektalem Karzine</li> </ul>	mit gFOBT ur ne Überlegenhe uchten qualita ität und Spezif en ebenfalls in T eine 2-3fach on fortgeschrit	d Kolosk eit der qu tiven Tes ität. einem di höhere S	opie verg alitativen ts zum To rekten Ve ensitivitä	lichen w FIT hin, eil sehr e ergleich, t hat als	urden, v allerdin rheblich dass de der gFC
	. ,	Tootkorton à 1	) Foldor\ mit F	IT (OC Sansa	r 2 Drohon)
Tab.2: Vergleich der Teste unterschiedlichen Cut-offs;  Testeigenschaft	eigenschaften gFOBT (3			IT (OC-Senso	r, 3 Proben)
Tab.2: Vergleich der Teste unterschiedlichen Cut-offs;	eigenschaften gFOBT (3 (n=1020); modifiziert nac	ch Park et al. (8)			r, 3 Proben) 150 ng/mL
Tab.2: Vergleich der Teste unterschiedlichen Cut-offs;	eigenschaften gFOBT (3 (n=1020); modifiziert nac Ergebnis KRK fortg. Neoplasien	gFOBT 30,8% 16,7%	50 ng/mL 92,3% 52,8%	FIT 100 ng/mL 92,3% 44,4%	150 ng/mL 84,6% 37,5%
Tab.2: Vergleich der Teste unterschiedlichen Cut-offs; Testeigenschaft	eigenschaften gFOBT (3 (n=1020); modifiziert nac Ergebnis	gFOBT	50 ng/mL 92,3%	FIT 100 ng/mL 92,3%	150 ng/mL 84,6%

Einschätzende(r)	Antwort								
	Tab.3. Vergleich gFOBT vs FIT; m n = 20.623, Alter 50-75;	odifiziert nach van Ro	ssum et	al. (9)					
	Testeigenschaft	gFOBT 3 Karten á 2 l	ests			FIT (OC			
	Teilnahmerate (%) Nachweisrate (%)	46,9			Ę	59,6			
	Alle Polypen und KRK Alle Adenome und KRK	1,7 1,5			3	3,5 3,3			
	Alle fortg. Adenome und KRK Spezifität (%) Alle fortg. Adenome und KRK					2,4 97.8			
	KRK	98,1				95,8			
	Tab.4: Vergleich gFOBT vs FIT; m n = 10.011; Alter 50-74 Testeigenschaft	nodifiziert nach Hol et			nsor; 1F	Probe)			
		3 Karten á 2 Tests	50	75	100	125	150	175	200 (ng/mL)
	Teilnahmerate (%) Nachweisrate (%) Fortg. Neoplasien	50 1,2	62 3,2	2,7	2,5	2,3	2,3	2,2	2,1
	KRK Spezifität (%)	0,3	0,5	0,5	0,5	0,4	0,4	0,4	0,4
	Fortg. Neoplasien KRK	98,5 97,6			97,8 95,8			98,7 97,0	•
	n = 33.690; 50-74 Testeigenschaft	gFOBT 3 Karten á 2 Tests			DC-Sen 175		Proben 250	) 300 n	g/mL
	Nachweisrate (%) fortg. Adenome	3,0		12,0	10,9	,	9,1	8,9	
	KRK Spezifität (%)	1,1 98,5		2,7 96,8	2,6 97,2	2,6 97,4	2,4 97,8	2,3 98,0	
	*Neben diesen Daten werden in der Origi quantitativen FIT (FOB Gold) dargestellt.	inalpublikation auch die Da	aten für 1	-Probe-l	FIT sowo	hl für OC	C-Sensor	als auch	für einen weiteren
	Neben diesen genann reiche weitere Studien suchen. Ein weiterer w gegenüber dem gFOB raten an bestimmten F eine bis zu 13%ige Er festgestellt werden (9, beschränkungen, nied Stuhlproben) und bess führung (Probennahm	n, die verschie vichtiger Vorte BT liegt in eine FIT-Screening höhung der T 10, 12). Dies Irigere Probei sere und hygi	eden eil ur er hö gtests eilna ses k nanz enis	ste And Zund Zunderendendendendendendendendendendendendende	Aspeusatzen Ak meherate auf d nur e	kte d znutz kzept rere geg das \ eine	der Fizen of tanz n Stu enül Weg anst	des F und udier ber d faller	ests unter- FIT-Tests Teilnahme- n konnte em gFOBT n von Diät- von drei
DGVS	Die iFOBTs bieten ein tät von > 90% und sin deutlich überlegen. (1, Dies hat Einfluss sow me und Karzinom als pien im Falle eines po	nd daher den , 2) ohl auf die D auch auf die	gF0 etek Rate	DBT:	s in i srate	ihrer for	diaç tges	gnos chritt	tischen Güte ener Adeno-

Einschätzende(r)	Antwort
BeckmanCoulter Marketing Ma- nager	Aktuelle Studien haben gezeigt, dass iFOBT dem gFOBT überlegen ist. Das zeigt eine signifikant höhere Positivitätsrate in einer Publikation von Faivre et al. (1), in der er an über 80 000 Teilnehmern eines Screening-Programms in Frankreich gFOBT und iFOBT vergleicht. Die drei getesteten iFOBT zeigen in der Leistung untereinander keine signifikanten Unterschiede, wohl aber eine höhere Leistung gegenüber dem gFOBT. In einer aktuellen Publikation von 2013 stellen Brenner et al. (2) an 2235 Teilnehmern einer deutschen Screeningstudie zur Koloskopie fest, dass die Sensitivitäten (53,3-73,3%) der drei getesteten iFOBT bei gleicher Spezifität (95,2-95,5%) signifikant höher sind, als die des gFOBT (33,3%). Der ebenfalls bestimmte Negative Prädiktive Wert (NPV: 99,5-99,8%) ist bei allen getesteten Methoden (gFOBT, iFOBT) sehr hoch, was Sicherheit gibt, dass die negativ getesteten Personen auch tatsächlich gesund sind, was eine wichtige Voraussetzung für ein Screening darstellt. Eine andere Publikation von Faivre et al. (3) zeigt für den Positiven Prädiktiven Wert (PPV) bei Karzinomen für gFOBT und iFOBT ähnliche Werte, bei fortgeschrittenen Karzinomen für iFOBT signifikant höhere Werte als für gFOBT. Dadurch können die iFOBT deutlich mehr Karzinome entdecken als gFOBT, ohne die Zahl der falsch negativen Ergebnisse zu erhöhen.
BeckmanCoulter PrimaryCare	Das Ziel eines Screenings auf Darmkrebs in der "symptomlosen" Bevölkerung kann nur sein, bei den Teilnehmern die Sterblichkeit an Darmkrebs zu senken. Dabei ist besonderer Wert darauf zu legen, dass möglichst wenige Personen durch ein falsch-positives Testergebnis in Angst versetzt und zu weiteren, invasiven und deshalb nicht risikolosen Untersuchungen veranlasst werden.  (Lit: PDF - EU-Rat-Empfehlung)
Hitado GmbH	Unabhängig von der Definition der virtuellen Endpunkte eines populationsweiten Screening-Programms ist die diagnostische Güte des verwendeten Testsystems ein entscheidender Parameter für dessen Ergebnisqualität. In denjenigen klinischen Studien, die in jüngerer Zeit einen direkten Vergleich zwischen den zu besprechenden Verfahren (gFOBT vs. iFOBT) durchgeführt haben, wird durchweg die höhere diagnostische Qualität der immunologischen Verfahren unabhängig von deren Heterogenität belegt [1-8] (s. auch Übersichten in [38, 39, 40]). Die 'European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis' favorisieren darüber hinaus automatisierte quantitative iFOBT-Systeme [9].  Bislang wurde bei der Analyse der klinischen Effizienz eines iFOBT-basierten Verfahrens auf indirekte Evidenzen oder Modellierungen zurückgegriffen [10]. Inzwischen liegen aber auch direkte Nachweise dafür vor, dass durch ein iFOBT-basiertes Screening-Programm sowohl die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms [11] als auch die entsprechende krankheitsgebundene Mortalität [12] gesenkt wird. Letzteres sogar in einer kürzeren Zeitspanne als für gFOBT-basierte Studien berichtet. Eine Festlegung konkreter Werte für die zu fordernde diagnostische Güte des Verfahrens kann sich zumindest initial an den Empfehlungen der S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2013 orientieren (Sensitivität und Spezifität ≈ 90%) [13]. Allerdings sollten hier optional auch Erfahrungen aus anderen nationalen Darmkrebsscreening-Programmen berücksichtigt werden, wonach die Detektionsgrenze des Verfahrens und damit auch die Sensitivität/Spezifitäts-Korrelation im Verlauf des Screening-Programms ggf. angepasst werden muss [14]. Dieser Sachverhalt ist neben weiteren Aspekten wie z.B. der Möglichkeit zur Risikostratifizierung (vgl. C) einer

Einschätzende(r)	Antwort
	der Hauptgründe dafür, dass die `European Group on Tumor Markers` in ihrem aktuellen Leitfaden-Update ausschließlich ein quantitatives iFOBT-Verfahren empfiehlt [15]. Diese Empfehlung wird auch in einer neueren Übersichtsarbeit einer weiteren Expertengruppe ausgesprochen [16]. In dieser Arbeit wird die Präferenz für ein quantitatives Verfahren im Hinblick auf einen größeren thematischen Kontext analysiert und begründet (u.a. Nachhaltigkeit, Ressourcenadaptibilität, Kosteneffizienz der verschiedenen Verfahren). Für die valide Beurteilung eines konkreten Verfahrenstyps sollten direkte Vergleichsstudien gFOBT vs. iFOBT vorliegen. Der hier vorzustellende quantitative immunologische Test: Sentinel FOB Gold® wurde in zwei unabhängigen Studien mit dem gFOBT Hemoccult/Hemoccult II verglichen. In beiden Studien wurde eine deutlich bessere diagnostische Güte für den Sentinel FOB Gold® gefunden [17,18].
World Endosco- py Organization (WEO) Colorec- tal Cancer	Im Folgenden verwendete Abkürzungen (neben iFOBT und gFOBT): KRK: Kolorektales Karzinom; FPR: falsch-positiv Rate; TPR: richtig (true)- positiv Rate
Screening Committee (WEO CRC SC)	Es gibt eindeutige und zahlreiche Belege, dass die diagnostische Güte der iFOBTs sowohl für Darmkrebs als auch für fortgeschrittene Adenome den bisherigen gFOBTs überlegen ist (1-6). Insofern ist davon auszugehen, dass der iFOBT sowohl auf die Mortalität, als auch auf die Inzidenz einen stärkeren Einfluss hat als der gFOBT. Ein direkter Vergleich der beiden Verfahren mit den Endpunkten Inzidenz bzw. Mortalität wäre in Anbetracht der verfügbaren Evidenz, die die Vorteile der iFOBTs belegen, aus heutiger Sicht ethisch nicht mehr vertretbar. Mit zu den besten Belegen zählen die in den Niederlanden durchgeführten Studien, die den gFOBT und einen quantitativen iFOBT im randomisierten Design verglichen haben und die Erkennungsraten und positiv prädiktiven Werte verglichen (2,3). Ebenso gibt es mehrere direkte Vergleiche der Testergebnisse mit dem Goldstandard, d.h. der Koloskopie, die den Vorteil der iFOBTs im Vgl. zu den gFOBTs eindeutig belegen und auch zeigen, dass der Vorteil der iFOBTs bzgl. Sensitivität auch dann groß ist, wenn man die Spezifität für beide Verfahren gleich einstellt (4,5). Des Weiteren hat sich gezeigt, dass der iFOBT im Vergleich zum gFOBT zu höheren Teilnahmeraten führt (2,3). Ein weiterer Vorteil der iFOBT ist, dass das Testergebnis nicht durch Nahrungsbestandteile wie beispielsweise Vitamin C beeinflusst wird, wie es beim gFOBT der Fall ist. Insofern ist vor Testdurchführung keine Ernährungseinschränkung erforderlich, was neben der einfacheren und hygienischeren Probensammlung beim iFOBT die höheren Teilnahmeraten arksient.
CARE diagnos- tica	Da das Grundprinzip der immunologischen FOBTs auf einer hochspezifischen Antikörper-Antigen Erkennungsreaktion basiert, sind iFOBTs grundsätzlich sensitiver als gFOBTs. [1-4] Der wesentliche Nutzen liegt also in der Verbesserung der Entdeckungsrate bei Beibehaltung der guten Spezifität von gFOBT. Die Probennahme durch den Patienten ist mit den Proberöhrchen einfacher und hygienischer gegenüber dem bei gFOBT üblichen Pappspatel. Die deutlich erhöhte Entdeckungsrate führt zu mehr Zielläsionen im frühen Stadium und damit zu einer besseren Heilungschance.

# b. Welche Zielläsionen sollten vom Screeningtest zuverlässig detektiert werden (alle Adenome und Karzinome, nur fortgeschrittene Adenome und Karzinome, nur Karzinome)?

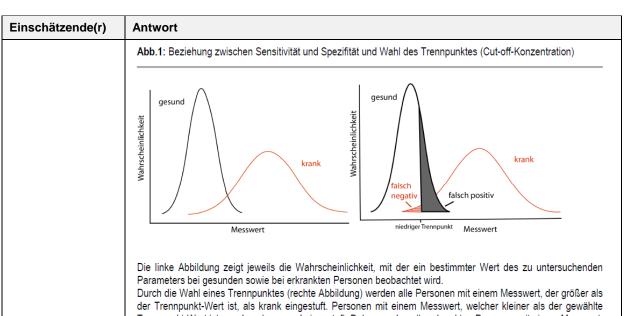
Einschätzende(r)	Antwort				
DKFZ, Netzwerk gegen Darm- krebs, Felix Burda Stiftung, Stiftung Le- bensBlicke	Karzinome und fortgeschrittene Adenome.				
Stiftung LebensBlicke Insbesondere fortgeschrittene Adenome und Karzinome. Bei d schrittenen Adenomen ist mit hoher Wahrscheinlichkeit innerha nächsten Jahre von einer Entartung zum kolorektalen Karzinor hen. Deshalb hat die Detektion dieser Zielläsion im Sinne einer genden Vermeidung von Darmkrebs für die Teilnehmer am Da screening den größten Nutzen					
Orion Diagnostica Oy	Zielläsionen:  • Möglichst alle blutenden Ereignisse, um auch Vorstufen zu erfassen  • mit einem QUANTITATIVEN iFOBT Test könnte man unterschiedliche cut-off Werte berücksichtigen				
MVZ Labor Prof. Enders und Kollegen	Der Screeningtest sollte zumindest fortgeschrittene Adenome und Karzinome zuverlässig erkennen.				
Mast Diagnostica GmbH	Generell sollte der Screeningtest eine möglichst hohe Sensitivität für Karzinome und deren Vorstufen haben, um möglichst viele Kranke zu erfassen bzw. eine Erkrankung zu vermeiden. Gleichzeitig muss aber eine Verunsicherung der Screening-Teilnehmer durch zu viele falschnegative Befunde vermieden werden und es müssen die Kosten und Koloskopie-Kapazitäten zur Abklärung der positiven Befunde berücksichtigt werden. Aus Hersteller- bzw. Distributor-Perspektive wird im Folgenden nur Stellung genommen zu relevanten Aspekten, welche in direktem Zusammenhang mit den Eigenschaften des Screeningtests stehen. Insbesondere wird auf die Bedeutung und die Wahl der Cut-off-Konzentration der FIT-Tests eingegangen.  Der Screeningtest (FIT oder gFOBT) detektiert nicht die Zielläsionen direkt, sondern weist humanes okkultes Blut im Stuhl nach. Somit geben diese Tests einen indirekten Hinweis auf die Existenz von Darmtumoren oder deren Vorstufen, da diese häufiger bluten als die gesunde Darmschleimhaut. Die durchschnittlich nachgewiesene Menge an Hämoglobin nimmt mit der Progression des Darmkrebs von einer Neoplasie mit niedrigem Risiko über fortgeschrittene Neoplasien bis hin zum kolorektalen Karzinom zu, es konnte eine direkte Korrelation zwischen dem Hämoglobingehalt im Stuhl (FIT-Ergebnis) und dem Erscheinen von Neoplasien nachgewiesen werden (10, 13, 14, 15).  Die Methode erlaubt keine exakte Aussage über die Zielläsion anhand des ermittelten Hämoglobingehaltes, eine Untersuchung der Charakteristika von Adenomen zeigt jedoch, dass die Klassifikation der Europäischen Guidelines für Adenome mit der Wahrscheinlichkeit eines positiven FIT-Resultats korreliert (16).  Generell werden – wie in den oben genannten Studien gezeigt wurde – Karzinome mit höherer Sensitivität von den FOBT-Tests nachgewiesen als fortgeschrittene Adenome. Diese Nachweisrate und Sensitivität hängt				

Einschätzende(r)	Antwort
	unter anderem auch von der eingestellten Cut-off-Konzentration (Schwellenwert, Grenze zwischen positivem und negativem Testergebnis) des FIT-Tests aber auch von der gewählten Anzahl der Stuhlproben ab (je niedriger der gesetzte Schwellenwert und/oder je höher die Anzahl der Stuhlproben, desto höher die erzielte Sensitivität). Nur quantitative FIT-Tests bieten dem Anwender die Möglichkeit, den Schwellenwert einzustellen. Eine kontinuierliche und kumulative jährliche/zweijährliche Wiederholung des Screeningtests erhöht zudem ebenfalls die Nachweisrate (z.B. bei intermittierenden Blutungen). Die oben genannten Studien mit direktem Vergleich zur Koloskopie stellen nur das Ergebnis einer einmaligen FIT-Screening-Runde dar, kumulativ über ein 10-jähriges (Koloskopie)-Intervall ist von einer Erhöhung der kumulativen Nachweisrate für die FIT-Tests auszugehen (17, 18).
DGVS	Karzinome und fortgeschrittene Adenome
BeckmanCoulter Marketing Ma- nager	Da bei früher Diagnose i. d. R. eine bessere Heilungschance besteht, sollten Adenome und Karzinome zuverlässig detektiert werden. Dies ist angesichts der oben beschriebenen Sensitivitäten, Spezifitäten, NPV und PPV bei iFOBT besser zu gewährleisten als bei gFOBT (1, 2, 3).
BeckmanCoulter PrimaryCare	In dem für die Zulassung neuer Tests gültigen Kriterienkatalog von 1986 wurden zu Recht die Zielläsionen als Karzinome und Polypen/Adenome ab 1 cm definiert. Deren Prävalenz in einer Screeningpopulation wurde von Morikawa et al. bei über 20.000 Personen mit der Darmspiegelung auf 0,4 % invasive Karzinome und 2,4 % Adenome ab 1 cm bestimmt. Kleinere Adenome (<1 cm) wurden dagegen viel häufiger, bei 16,5 % der Untersuchten gefunden.  Solche kleinen Adenome entdecken zu wollen, wurde beim OMED Colorectal Cancer Screening Commitee Meeting anlässlich der DDW 2010 in New Orleans von mehreren Referenten als "overdiagnosis" kritisiert. James E. Allison: It is clear that most polyps, even the "advanced" ones, do not directly lead to death by colon cancerMost advanced neoplasms are polyps and only a small percentage of them present a risk of progression from benign to malignant status. M. Bretthauer, Head of the centre for colorectal cancer screening, Oslo, Norway: Although the idea of prevention rather than early detection is attractive, issues about complications and overdiagnosis needs to be taken into account when defining what target in CRC screening should beAdenomas are very common in the general population. The vast majority of them never cause any harm as only a small proportion develop into invasive cancer. Gerrit A. Meijer: One major pitfall, however, tends to be frequently overseen. Since only 1 out of 20 adenomas will ever progress to cancer, colonoscopy based screening will lead to substantial overtreatment. This overtreatment is potentially harmful and affects cost-effectiveness of screening programs. (Lit: PDF - KBV-Kriterienkatalog; Morikawa T, Kato J et al., A Comparison of the Immunochemical Fecal Occult Blood Test and Total Colonoscopy in the asymptomatic Population, Gastroenterology 2005; 129:422-428; DDW 2010, New Orleans – OMED Colorectal Cancer Screening Committee Meeting, May 1, 2010; www.omed.org)
World Endosco- py Organization (WEO) Colorec- tal Cancer Screening	Zum einen sollten vom Screening-Test (kolorektale) Karzinome (im frühen Stadium) erkannt werden, zumal deren Übersehen (und damit ggf. Progression zu fortgeschrittenen Stadien) mit relativ großer Wahrscheinlichkeit unmittelbare und mortalitätsrelevante Konsequenzen hat. Von zentraler Bedeutung ist jedoch auch die Erkennung von fortgeschrittenen Ade-

Einschätzende(r)	Antwort
Committee (WEO CRC SC)	nomen, zumal deren Erkennen und Entfernen nicht nur die KRK-Mortalität, sondern auch die KRK-Inzidenz senken kann, d.h. es können krankheitsfreie Lebensjahre gewonnen werden, was u.a. unter dem Aspekt der Lebensqualität, aber auch unter gesundheitsökonomischem Aspekt gegenüber der ausschließlichen Mortalitätssenkung mit Sicherheit von Vorteil ist.
CARE diagnostica	Oberstes Ziel der Detektion müssen mit hoher Genauigkeit die Karzinome selbst sein. Darüber hinaus sollten auch die fortgeschrittenen Adenome im Test ein positives Ergebnis zeigen.

# c. Mit welcher Genauigkeit (Sensitivität) sollten sie – angesichts der Tatsache, dass falsch-negative Befunde ggf. aufgrund eines verzögerten Therapiebeginns zu einer ungünstigeren Prognose führen könnten – detektiert werden?

Einschätzende(r)	Antwort
DKFZ, Netzwerk gegen Darm- krebs, Felix Burda Stiftung, Stiftung Le- bensBlicke	Idealer Weise natürlich 100%, was allerdings realistischer Weise nicht zu erreichen ist. Realistischer Weise zu fordern wäre die Entdeckung von mindestens 65% der Karzinome und 25% der fortgeschrittenen Adenome bei einmaliger Testung. Bei wiederholter Testung in jährlichen oder zweijährlichen Abständen ist mit einer deutlich höheren "Programm-Sensitivität" zu rechnen.
Stiftung LebensBlicke	Bei fortgeschrittenen Adenomen ist eine Sensitivität von ca. 25% und bei Karzinomen eine Sensitivität von ca. 70% zu fordern, allerdings unter Berücksichtigung einer hohen Spezifität.
Orion Diagnostica Oy	Sensitivität:  • sollte deutlich höher sein als bei gFOBT,  • Zielwert gegen Koloskopie und Zielwert gegen gFOBT
MVZ Labor Prof. Enders und Kollegen	Die Sensitivität sollte für Adenome über 1 cm Größe >60% und für Karzinome >80% betragen.
Mast Diagnostica GmbH	Die Häufigkeit falsch-positiver Befunde bzw. die Spezifität des FIT-Tests korreliert mit der gewählten Sensitivität und bestimmt somit den Spezifitätswert. Sensitivität und Spezifität eines diagnostischen Tests sind unmittelbar miteinander über die Wahl der Cut-off-Konzentration (Schwellenwert, Trennpunkt) verknüpft: Je höher die Sensitivität (niedriger Cut-off) desto niedriger die Spezifität bzw. je höher der Cut-off-Wert, desto höher die Spezifität und desto niedriger die Sensitivität.



Durch die Wahl eines Trennpunktes (rechte Abbildung) werden alle Personen mit einem Messwert, der größer als der Trennpunkt-Wert ist, als krank eingestuft. Personen mit einem Messwert, welcher kleiner als der gewählte Trennpunkt-Wert ist, werden als gesund eingestuft. Daher werden alle erkrankten Personen mit einem Messwert, welcher niedriger als der Trennpunkt ist, fälschlicherweise als gesund eingestuft (falsch negativ). Alle gesunden Personen, die einen Messwert haben, welcher größer als der Trennpunkt ist, werden fälschlicherweise als krank eingestuft (falsch positiv). Die in der Abbildung schraffierten Flächen stellen die Wahrscheinlichkeit dieser Fehlentscheidungen dar. Es wird verdeutlicht, dass bei einem niedrigen Trennpunkt die Wahrscheinlichkeit für eine falsch-negative Diagnose geringer ist als die Wahrscheinlichkeit einer falsch-positiven Diagnose.

Nur quantitative FIT-Tests, wie sie von den European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis" (1) empfohlen werden, ermöglichen die individuelle Einstellung dieses Trennpunktes (Cut-off-Wert), so dass für das jeweilige Screening-Projekt die optimale Balance zwischen Sensitivität und Spezifität gewählt werden und ggf. auch kurzfristig geändert werden kann, um sich auf Veränderungen oder neue Erkenntnisse einzustellen. Eine derartige spontane Änderung des Cut-off-Wertes musste aktuell (Juli 2014) im niederländischen nationalen Darmkrebsscreening-Programm erfolgen, um die Positvitätsrate des verwendeten FIT-Tests den zur Verfügung stehenden Koloskopie-Ressourcen anzupassen (persönliche Kommunikation, Eiken). Wenn der Cut-off-Wert für die nachzuweisende fäkale Hämoglobin-Konzentration sinkt, erhöhen sich die Positivitätsrate und die Follow-up-Koloskopierate, die klinische Sensitivität steigt, die Spezifität, sowie der PPV (positive predictive value) sinken. Da dieses kritische klinische Kennziffern sind, sollte der Wert für die Cut-off-Konzentration von der Organisation des Screening-Programmes bestimmt werden, um einen effektiven Nutzen der Koloskopie-Ressourcen zu ermöglichen und den klinischen Erwartungen zu entsprechen (19).

Bei qualitativen FIT-Tests wird der Cut-off-Wert vom Hersteller vorgegeben, und als Konsequenz ist es der Hersteller, der die klinischen Entscheidungskriterien für die Bewertung der klinischen Ergebnisse festlegt und nicht die ärztliche Expertise. Quantitative FIT ermöglichen neben der Möglichkeit, die optimale Cut-off-Konzentration den jeweiligen (nationalen) Gegebenheiten anzupassen, darüber hinaus auch die Option zur Verwendung unterschiedlicher Cut-off-Konzentrationen, um z.B. altersbzw. geschlechtsspezifische Unterschiede zu berücksichtigen. Der Hämoglobingehalt ist abhängig vom Alter und Geschlecht, der Hb-Gehalt von Männern und älteren Personen ist höher (20). Dieses konnte auch anhand von Daten aus drei verschiedenen Ländern (Taiwan, Schottland, Italien) festgestellt werden, die FIT-Daten wurden dabei alle mit dem gleichen Testsystem ermittelt (OC-Sensor) und sind somit unmittelbar ver-

Einschätzende(r)	Antwort
	gleichbar (21). In allen Ländern zeigte sich eine deutliche Korrelation zwischen Hämoglobinkonzentrationen und Alter und Geschlecht, wobei jedoch das Ausmaß dieser Unterschiede zwischen den Ländern variierte. Dieses spricht für die Verwendung unterschiedlicher individueller Cut-off-Konzentrationen.
	Weiterhin bieten quantitative FIT Ergebnisse in Verbindung mit anderen Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, familiäre Vorbelastung etc.) eine neue interessante Möglichkeit für eine Risikostratifizierung und höhere Genauigkeit eines FIT-basierten Darmkrebs-Screenings. FITKonzentrationen sind assoziiert mit dem Grad des histologischen Befundes und können die Risikovorhersage für kolorektale Neoplasien verbessern (15, 22, 23).
DGHO	Endpunkte der Bewertung von Früherkennungsmaßnahmen aus medizinischer Sicht sind die krebsspezifische Mortalität und die Morbidität. Gleichzeitig sollen unnötige Belastungen und Risiken durch die Früherkennungsmaßnahmen bei den gesunden Personen vermieden werden. Die Wirksamkeit von Früherkennungsmaßnahmen beim kolorektalen Karzinom sollte nicht isoliert, sondern im Kontext der anderen wirksamen Maßnahmen wie der flexiblen Endoskopie als primärer Untersuchungsmethode betrachtet werden. An diesen Endpunkten müssen sich die Fragen nach der Sensitivität und der Spezifität der iFOBT orientieren. Eine primär "kleinteilige" Vorgehensweise mit isolierter Bewertung der iFOBT erscheint uns hier nicht sinnvoll.
DGVS	65% der Karzinome 25% der fortgeschrittenen Adenome Durch wiederholte jährliche bis zweijährliche Testungen im Rahmen von Vorsorgeprogrammen kann eine weitere Verbesserung der Sensitivität erreicht werden.
BeckmanCoulter Marketing Ma- nager	Die Inzidenz von Darmkrebs lag 1998-2002 nach Zavoral et al. (4) in Europa bei 38,5 (Männer) und 24,6 (Frauen) Fällen auf 100 000 Einwohner. Das RKI spricht für 2008 in absoluten Zahlen von ca. 35 000 Neuerkrankungen bei Männern und ca. 30 000 bei Frauen (5). Um möglichst viele Kranke zu erkennen, sollte die Sensitivität hoch sein, bei gleichzeitig hohen NPV, d. h. es liegen wenig falsch-negative Befunde vor. Die Publikation von Brenner (2) zeigt diese Werte für den gFOBT und drei iFOBT. Bei einem hohen NPV von 99,5-99,8% für alle Tests erreichen die iFOBT eine ca. doppelt so hohe Sensitivität (53-73%) wie der gFOBT (33%). iFOBT erkennt also mehr als die Hälfte der Erkrankten und liefert nur 2-5 falsch Negative auf 1000 getestete Personen.
BeckmanCoulter PrimaryCare	Die detektierbare Menge Hämoglobin in einer Stuhlprobe hängt von zahlreichen Variablen ab: Dazu zählen die Lokalisation der Neoplasie (massiver Abbau während der Kolon-Passage), Adenomgröße bzw. CA-Stadium, Anzahl der Tage der Probenahmen (intermittierendes Bluten), wie auch die Stabilität des Analyts von der Probeentnahme bis zur Auswertung (bei gFOBTs relativ stabiles "Häm", bei iFOBTs "verschiedene, schneller abbaubare Epitope" in der Globin-Proteinkette). Deshalb ist die Festlegung einer "durchschnittlichen" analytische Mindest-Sensitivität für einen bestimmten Hb-Gehalt in der Stuhlprobe kein brauchbares Kriterium für die Beurteilung eines FOBTs.
	In der wohl größten Studie eines iFOBTs in einer Screeningpopulation gibt Morikawa als Sensitivität des iFOBT (Magstream 1000/Hem SP) bei

Einschätzende(r)	Antwort
	1-tägiger Testung für alle advanced neoplasia 27,1 % an, für alle invasive cancer 65,8 %. Bei Spezifizierung gemäß Stadien und Lokalisation der Neoplasien nennt er folgende Zahlen: "Advanced neoplasia": Proximales Kolon 16,3 % positiv, distales Kolon 30,7 % positiv Invasive cancer: Proximales Kolon 56,5 % positiv, distales Kolon 69,6 % positiv (Dukes A: 42,9 & vs. 55,2 %, Dukes B: 50,0 % vs. 83,3 %, Dukes C/D: 55,6% vs. 92,9 %)
	Bei der bereits zitierten OMED-Tagung berichtete Graeme P. Young zur Anzahl der Proben: Bei einer 2-tägigen Testung von 4325 Personen mit einem cut-off von 100 ng Hb/ml wurden 80 Karzinome entdeckt, bei der 1-tägigen Testung derselben Personen mit dem cut-off von 50 ng Hb/ml nur 62 Karzinome.
	Da für Haemoccult® (als Referenztest) meist falsche Zahlen zur Sensitivltät und CRC-Mortalitätssenkung zitiert werden, seien hier die zutreffenden angeführt: Die Sensitivität für das wiederholte Screening mit Hemoccult® auf kolorektale Karzinome wurde von einem multidisziplinären Expertenpanel der USA mit 72 – 78 %, die Spezifität mit 98 % und der PPV mit 10 – 17 % bestimmt.  Beim Einsatz in der symptomfreienBevölkerung entscheidet aber die dabei gefundene "klinische" Sensitivität eines Tests noch nicht über den Erfolg des Screeningprogramms: Neben einer auch für ältere Personen verständlichen Gebrauchsanweisung, der einfachen Anwendung und gu-
	ter Stabilität der Proben ist der wichtigste Faktor die Teilnahmequote, die über 50 % liegen sollte. Der Erfolg eines Screeningprogramms auf Darmkrebs zeigt sich an der erzielten CRC-Mortalitätssenkung! Dabei kann diese nur bei den Personen erfolgen, die den Test auch wirklich durchführen. In den internationalen prospektiven Mortalitätsstudien, die ausschließlich mit Ha(e)moccult® durchgeführt wurden, lag die CRC-Mortalitätssenkung bei den Personen, die diesen Test wiederholt oder zumindest einmal durchgeführt haben, bei 33 – 41 %! Die aus Unverständnis meist in der medizinischen Literatur genannten Angaben von 15 – 25 % sind irreführend, da dabei die Nicht-Teilnehmer der Screeninggruppen einbezogen sind.  (Lit: Herzog et al./1982, Winawer et al./1997, Kronborg et al./1996, Hardcastle et al./1996, Faivre et al./2004)
World Endosco- py Organization (WEO) Colorec- tal Cancer Screening Committee (WEO CRC SC)	Die mögliche Genauigkeit (Sensitivität) muss zusammen mit der falschpositiv Rate betrachtet werden. Zwar könnte man beim quantitativen iFOBT den Schwellenwert so weit senken, dass bei einmaligem Testen ca. 90% der KRKs und 50% der fortgeschrittenen Adenome erkannt werden (7,8), doch ginge dies mit einer nicht vertretbaren falsch-positiv Rate einher. Ein guter Kompromiss scheint es zu sein, den Schwellenwert so zu wählen, dass ca. 70-80% der KRKs und ca. 25-30% der fortgeschrittenen Adenome erkannt werden und gleichzeitig die falsch-positiv Rate bei 5-7% liegt. Bei wiederholter Testung ist davon auszugehen, dass die Erkennungsrate steigt. Dies ist insbesondere für fortgeschrittene Adenome relevant, zumal deren Progression sich i.d.R. über Jahre erstreckt und sie damit auch noch in Folge-Runden erkannt werden können. Selbstverständlich muss die Teilnehmerinformation beinhalten, dass Symptome in jedem Fall abgeklärt werden müssen, unabhängig davon ob ein vorangegangener iFOBT negativ war.

Einschätzende(r)	Antwort
CARE diagnostica	Die Stuhltests von verschiedenen Herstellern basieren auf unterschiedlichen Antikörpern. Die Antikörper unterscheiden sich nach mehreren Faktoren (Paratopen, Affinitätskonstante, Kinetik), die für die Testfunktion essenziell sind. Komplette Testsysteme einschließlich das Probeentnahmesystem; Testkassette und Probestabilisationspuffer sollen zu einander eingepasst werden, um die gewünschte analytische (Nachweisbereich: Minimale und Maximale Konzentration hHb in Stuhl, hHb-Konzentration-Linienintesität Abhängigkeit) und diagnostische Charakteristika (Sensitivität und Spezifität) gewährleisten zu können.  Jede Änderung in einen Testcharakteristikum wird simultan zur Änderung der kompletten Testsysteme führen. So wird die Verbesserung der Sensitivität gleichzeitig die Spezifität verschlechtern und umgekehrt [8].  Da die Sensitivität und Spezifität der Testsysteme keine richtig unabhängigen Parameter sind, wird von Brenner et al [9] empfohlen, für den Vergleich der diagnostischen Güte von den Tests die Likelihood Ratio (LR+) zu verwenden. Das LR+von iFOBT's sollte mindestens 2 Mal größer sein als LR+ gFOBT (5.1 für Karzinome, 1.8 für Adenome).  Die Likelihood Ratio bei immoCARE-C beträgt 14.8 für Karzinome und 6.3 für Adenome. Diese Daten stammen aus betrieblichen Screenings mit mehr als 400 000 ausgewerteten Tests, die von uns durchgeführt und dokumentiert wurden.  So eingestellte Tests besitzen eine mindestens doppelte Sensitivität bei einer gleichbleibenden Spezifität (95%) gegenüber gFOBT. Damit erfüllt der Test die Anforderung der S3 Leitlinie der DGVS (Spezifität >90%).

# d. Welche Häufigkeit falsch-positiver Befunde bzw. welche Häufigkeit von Abklärungskoloskopien sollte nicht überschritten werden?

Einschätzende(r)	Antwort
DKFZ, Netzwerk gegen Darm- krebs, Felix Burda Stiftung, Stiftung Le- bensBlicke	10% (7).
Stiftung LebensBlicke	Die S3 Leitlinie Kolorektales Karzinom empfiehlt eine Spezifität von mindestens 90% d.h. der Anteil falsch positiver Befunde, die eine nachfolgende Abklärungsdiagnostik mittels Koloskopie erfordern, sollte 10% nicht überschreiten.
Orion Diagnostica Oy	Häufigkeit von falsch-positiven:  • Fester Zielwert? oder  • "Fließender" Zielwert?  • unter Berücksichtigung von anderen Parametern (e.g. Vorgeschichte, fam. Disposition, Multimorbidität,)  • nur mit quantitativem POC Test möglich
MVZ Labor Prof. Enders und Kollegen	Die Spezifität sollte >90% betragen, maximal jeder zehnte Befund sollte falsch-positiv sein.
DGVS	10 Prozent (3)
BeckmanCoulter	Wichtig ist, dass die Anzahl der positiven Resultate die jeweilige Kapazität

Einschätzende(r)	Antwort
Marketing Ma- nager	zur Durchführung von Koloskopien nicht überschreitet. Es ist zu entscheiden, ob gegebenenfalls der jeweilge "cut-off" Wert diesbezüglich angepasst werden muss.
BeckmanCoulter PrimaryCare	Da sich die Effizienz eines kolorektalen Screenings in der Senkung der Darmkrebssterblichkeit in der Bevölkerung zeigt, muss dieses Ziel unter Einbeziehung der Kosten/Nutzen-Rechnung im Vordergrund stehen. Das Wichtigste ist also, die 0,4 % prävalenten Karzinome in möglichst frühem Stadium zu entdecken, wobei die mit Haemoccult aufgespürten sich zu ca. 50 % im Stadium Dukes A und ca. 20 % in Dukes B befinden. Zusätzlich werden bei etwa 20 – 40 % der positiv getesteten Personen die i. a. geringer blutenden Polypen oder Adenome gefunden, deren Entfernung durch Abnahme der CRC-Inzidenz zu einer Mortalitätssenkung beitragen kann. Allerdings ist deren Entdeckung nicht vordringlich, da ein Adenom, sollte es zu den 5 % gehören, die sich später zu einem CRC entwickeln, dafür etwa 8 – 14 Jahre braucht, und deshalb gute Chancen bestehen, sofern es bei zunehmender Blutungstendenz weiterwächst, dass es in einer späteren Screeningrunde vor einer malignen Entartung ohnehin gefunden wird. Falsch-positive Testergebnisse machen Abklärungskoloskopien erforderlich. Dies verursacht hohe Kosten, schadet aber auch der wichtigsten Voraussetzung für den Erfolg eines Screenings,nämlich der Bereitschaft, selbst wieder teilnehmen zu wollen und dies auch anderen zu empfehlen. Die unnötige Angst und die Unbequemlichkeit der endoskopischen Untersuchung, die sich dann schließlich als unnötig herausgestellt hat, zerstört die Motivation für das Screening. Deshalb sollte bei einer Prävalenz der Kolonkarzinome von 0,4 % eine Positivitätsrate von 3 % nicht überschritten werden, womit bei einer Sensitivität von 75 % noch ein PPV von 10 % erreicht wird. Die Auswertung des ersten Jahres 1977, in dem in Deutschland das Darmkrebsscreening mit Haemoccult® eingeführt wurde, ergab bei 2,42 Millionen Frauen eine Positivitätsrate von 1,0 %, bei 4,7 % davon wurde ein Karzinom gefunden. Bei den 1,06 Millionen getesteten Männern waren 1,5 % positiv und bei 10,7 % von diesen wurde ein Karzinom entdeckt. In den großen europäischen Mortalitätsstudien mit Haemocc
	deutschland und der wohl genetisch am besten vergleichbaren Bevölkerung der DDR zeigt, dass mit der Einführung des Screenings im Westen auch die CRC-Mortalitätskurve beginnt abzufallen. Ohne ein CRC-Screeningprogramm in der DDR erfolgt keine Trendwende.  (Lit: Schwarz et al./1979; PDF - West-Ost-Mortalität)
World Endosco- py Organization (WEO) Colorec- tal Cancer Screening Committee (WEO CRC SC)	Die Empfehlung der S3-Leitlinien hierzu lautet, dass nur Testverfahren mit einer Spezifität >90%, d.h. mit einer FPR <10% (bei einmaligem Testen) zum Einsatz kommen sollten (9). Zu beachten ist jedoch, dass die FPR (ebenso wie die TPR) kumulativ betrachtet (d.h. unter Berücksichtigung der Testwiederholungen) deutlich höher ausfällt. Beispielsweise lässt sich aus den Daten einer niederländischen Studie ermitteln, dass in einer Kohorte mit 4523 Teilnehmern die FPR in der ersten Screening-Runde etwa 5.6% betrug. Nach der zweiten Runde hatten (kumulativ betrachtet) bereits etwa 9.0% der Kohorte einen falsch-positiven Testbefund (ermittelt aus Tabelle 3, Ref. 10). Mit weiteren Screening-Runden ist davon auszugehen, dass dieser Anteil weiter steigt (ebenso wie der Anteil der erkann-

Einschätzende(r)	Antwort
	ten Neoplasien), auch wenn zu erwarten ist, dass der Anstieg flacher wird.* Hätte man einen Test verwendet, der bei einmaligem Testen eine FPR von knapp unter 10% hat (was immer noch der Empfehlung der Leitlinie entsprechen würde), ist davon auszugehen, dass die kumulative FPR nach zwei Runden bereits mind. 15% betragen hätte und nach weiteren Runden noch höher gewesen wäre. Hätte man einen Test verwendet, der (ohne dass es erkannt wird) eine FPR von >10% aufweist (wie es für qualitative iFOBTs berichtet wurde), hätte man nach mehreren Runden eine (kumulative) FPR, die vermutlich als nicht akzeptabel einzustufen ist. An dieser Stelle sei anzumerken, dass die kumulative Betrachtung der FPR auch bzgl. des zu empfehlenden Screening-Intervalls von Relevanz ist (s. Punkt C.3).  Die obigen Ausführungen unterstreichen, wie wichtig es ist, dass alle Vorkehrungen getroffen werden, um den Schwellenwert (und damit indirekt die FPR, genauso wie die TPR) durch das Programm kontinuierlich und so zuverlässig wie möglich kontrollieren zu können. Dies ist nach aktuellem Stand der Wissenschaft ausschließlich durch quantitative iFOBTs gewährleistet (s. ausführliche Erläuterungen hierzu unter Punkt B). Auch bzgl. der informierten Entscheidung ist dieser Aspekt wichtig. Eine informierte Entscheidung im Sinne des KFRG sollte auch die Wahrscheinlichkeit von falsch-positiven Testergebnissen beinhalten. Eine zuverlässige Aussage hierzu ist nur möglich, wenn der Schwellenwert durch das Programm zuverlässig und kontinuierlich kontrolliert werden kann, was nur durch quantitative iFOBTs möglich ist.  * Es sei anzumerken, dass die kumulative Häufung von falsch positiven Befunden keine "Schwäche" der iFOBTs ist, sondern analog auch für gFOBTs auftritt.

#### **B** Fragen zur Methode

a. Es gibt viele unterschiedliche iFOBTs auf dem Markt. Welche Aspekte sollten bei der Auswahl des Tests berücksichtigt werden (z.B. Technik der Stuhlprobenentnahme, Anzahl der Stuhlgänge, aus denen Proben entnommen werden, Kühlung / Lagerung der Stuhlproben, Zeit zwischen Probenentnahme und Testauswertung, Ort der Testauswertung usw.)? Welche dieser Aspekte sind besonders zu beachten, um die Teilnahmebereitschaft am Screening zu erhöhen?

Einschätzende(r)	Antwort
DKFZ, Netzwerk gegen Darmkrebs, Felix Burda Stiftung, Stiftung LebensBlicke	Die meisten vorliegenden Daten beziehen sich auf die Entnahme aus einem Stuhlgang. Der Zugewinn an Testgüte und die Kosten-Effektivität der Entnahme aus mehreren Stuhlgängen erscheinen fraglich (8), zumal sie die Teilnahmebereitschaft beeinträchtigen könnten. Ideal ist die Entnahme mit einem Testsystem, das die hygienische Entnahme und das Einbringen einer exakt definierten Stuhlmenge in ein exakt definiertes Volumen einer Pufferlösung ermöglicht, die auch ohne Kühlung die Stabilität der Messergebnisse über ein bis wenige Tage (Dauer des üblichen Postversands) gewährleistet. Eine möglichst einfache, klar beschriebene Anwendung ist für die Teilnahmebereitschaft essenziell. Bei einem geschätzten Hämoglobinabfall von ca. 6% pro Tag bei Raumtemperatur sollte die Testauswertung nach Möglichkeit innerhalb von 24 (maximal 48 Stunden) nach Probenentnahme erfolgen, auch wenn selbst bei längeren Intervallen von bis zu 1 Woche keine wesentlichen Beeinträchtigungen der Sensitivität zu erwarten sind (9). Quantitative, im Labor auszuwertende Tests erlauben ein höheres Maß an Standardisierung und Qualitätssicherung der Auswertung. Qualitative, in Arztpraxen auszuwertende Tests könnten ohne Postversand auskommen und mit einer verbesserten Arzt-Patienten-Interaktion einhergehen. Im Interesse einer Erhöhung der Teilnahmebereitschaft sollten beide Arten von Tests angeboten werden.
Stiftung LebensBlicke	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.  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. Das Stuhlentnahmeset ist dem Versicherten in der Arztpraxis einschließlich Erklärung, Beschreibung und Auffangvorrichtung für das Tiefspül-WC auszugeben und darauf hinzuwirken, dass die Stuhlprobenentnahme nach Vorgabe in das Röhrchen mit der vorgegebenen Box innerhalb von

Einschätzende(r)	Antwort
	drei Tagen an die Arztpraxis zurückzugeben ist. Es ist darauf zu achten, dass die Zeitdauer zwischen Abnahme der Stuhlprobe und Analyse möglichst kurz ist, da das Hämoglobin innerhalb von wenigen Tagen abgebaut wird. Von den Herstellern werden Tests mit der Auswertung aus einer Stuhlprobe und aus drei aufeinander folgenden Stuhlproben angeboten. Letztere sollen intermittierende Blutungen mit größerer Wahrscheinlichkeit detektieren. Da Tests mit einer Stuhlprobe die Akzeptanz der Teilnehmer fördern und im Vergleich zu drei aufeinanderfolgenden Stuhlproben nur mit geringen Sensitivitätsverlusten verbunden sind, werden sie häufig bevorzugt angewendet. Einige Hersteller überlassen dem Versicherten die Wahl, ob sie eine oder drei Stuhlproben vornehmen. Die Produkte sind entsprechend auf die Wahlentscheidung ausgerichtet. Die Entnahmeröhrchen verschiedener Schnelltesthersteller unterscheiden sich in der aufgenommenen Stuhlmenge sowie der enthaltenen Puffermenge. Die Vergleichbarkeit der Testergebnisse ist deshalb nur über die cut-off Angabe HB –Konzentration in der ursprünglichen Stuhlprobe gegeben. Nach neueren Erkenntnissen soll sich die verwendete Einheit für die Festsetzung des cut-offs nicht auf die Menge an Hb in der Pufferlösung des Stuhlentnahmeröhrchens(ng/ml) sondern auf die Hb- Konzentration in der ursprünglichen Stuhlprobe beziehen und in der Einheit in µg Hb/g Stuhl angegeben werden.
Orion Diagnostica Oy	Stuhlprobenentnahme:  • sollte für den Patienten einfach sein (möglichst frei von Fehlerquellen z.B. aufzunehmende Probenmenge, keine weitere Bearbeitung der Probe, etc.)  • sollte hygienisch für Patient und med. Personal sein Anzahl der Stuhlprobenentnahme:  • so wenig wie möglich (Wirtschaftlichkeit, Patientenkomfort), so viel wie nötig,  • Ziel: hohe Korrelation mit Koloskopieergebnisse sicherzustellen Kühlung und Lagerung:  • Kühlung der Probe sollte nicht zwingend erforderlich sein, Patienten möchten nur ungerne Stuhlproben im eigenen Kühlschrank haben  • Auch eine Kühlkette wäre problematisch, da vielen Patienten die Stuhlprobe per Post an den Arzt versenden  • Stabilität der Probe von 3 Tagen bei Raumtemperatur ist deshalb wichtig  Zeit zwischen Probenentnahme und Auswertung:  • sollte so gewählt sein, dass ein Versand per Post möglich ist  Ort der Testauswertung:  • Die Testauswertung sollte in der Arztpraxis stattfinden  • um Patientennähe und Sorgfalt zu gewährleisten  • Arzt kann den Patienten professionell durch den gesamten Prozess begleiten  • Mitteilung Ergebnis  • Besprechung des weiteren Vorgehens  • "Auffangen" des Patienten  • unnötige Wege (Versand der Stuhlproben und der Ergebnisse, Wiedervorstellung des Patienten) und damit verbundene Kosten

Einschätzende(r)	Antwort
	sind zu vermeiden  Aspekte zur Erhöhung der Teilnahmebereitschaft:  Vertrauen in die Beratung (auch hinsichtlich der "NEUEN" Methode iFOBT) des empfehlenden Arztes, daher sollte der bekannte Haus- oder Facharzt erster Ansprechpartner sein und bleiben  Probenentnahme und –Weiterleitung sollte so einfach und hygienisch sein wie möglich  (kein "Ekeleffekt", keine weitere Behandlung der genommenen Probe durch den Patienten, saubere, diskrete Rückgabe der Probe)  Fehlerquellen bei der Probennahme sollten ausgeschlossen sein (gute bebilderte Anleitung, festgelegte Probenmenge, usw)  Patient muss alles vom Arzt mit nach Hause bekommen, was zur Probenentnahme notwendig ist (Probensammler, Anleitung, Stuhlfänger)  Keine Diäten notwendig  Keine Kreuzreaktion mit Medikamenten (kein Aufklärungsaufwand für Arzt, kein erhöhtes Risiko aufgrund von Therapiepausen, z. B. Aspirin oder Marcumar)  Conclusio: überhaupt keine Vorbereitung oder Lebensumstellung des Patienten nötig
MVZ Labor Prof. Enders und Kollegen	Die Testqualität sollte grundsätzlich wichtiger sein als die Frage der Akzeptanz durch den Patienten. Systeme, welche vom Patienten selbst ausgewertet werden, verfügen zwar ggf. über eine höhere Akzeptanz, unterliegen jedoch der Problematik von evtl. Handhabungsfehlern sowie Einflüssen durch subjektive Ablesung. Bei der Stuhlprobenentnahme sollten Systeme zum Einsatz kommen, welche eine möglichst genaue und eine auch bei flüssigem und hartem Stuhl zuverlässige Probenentnahme gewährleisten. Die Probenentnahme aus mehreren Stuhlproben weist eine höhere Sensitivität auf als die ein- oder zweimalige Entnahme [2]. Andererseits erhöht die mehrfache Anwendung zum einen die Kosten, zum anderen verringert sich hierdurch ggf. die Spezifität sowie die Akzeptanz auf Seiten des Patienten. Besondere Bedeutung hat die Qualität der eingesetzten iFOBTs. Brenner et al. Konnten zeigen, dass kommerzielle iFOBTs nur wenig übereinstimmende Ergebnisse erzielen [4]. Unser Labor wurde daher von der Barmer Ersatzkasse (BEK) vor geplanter Erstatung der Tests durch diese Kasse aufgefordert, kommerziell erhältliche iFOBT-Verfahren (eines quantitativ, die anderen qualitativ) bezüglich verschiedener Kriterien zu bewerten. Da diese Daten auf Weisung der BEK zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht allgemein verfügbar sein sollen und Sie darauf hinweisen, dass die Ihnen mitgeteilten Daten an die Öffentlichkeit gelangen können, können wir hier wichtige Eckpunkte der Ergebnisse der Studie bekanntgeben:  • Nur wenige kommerzielle iFOBT-Schnelltests wiesen einen von der BEK als optimal angesehenen Cut-off von ca. 50 – 75 ng Hämoglobin/ml Puffer auf. Einige iFOBTs sind überempfindlich eingestellt, andere iFOBTs reagieren selbst bei höheren Hämoglobin (Hb)-Konzentrationen nicht positiv. Ersteres führt vermutlich zu unnötig vielen falsch-positiven Befunden mit unnötiger Verunsicherung des Patienten, Letzteres zu evtl. übersehenen kolorektalen Neoplasien.

Einschätzende(r)	Antwort
	<ul> <li>Die Tests sollten über Stuhlprobenentnahme-Systeme verfügen, welche auch bei unterschiedlicher Stuhlbeschaffenheit konstante Mengen Stuhl aufnehmen. Auch das war in der vorliegenden Studie nicht durchweg gewährleistet.</li> <li>Nicht alle iFOBTs waren patientenfreundlich gestaltet (Stuhlfänger, Probenentnahme, Verpackung, Anleitung).</li> <li>Kaum einer der Tests verfügte über die geforderten Validationsdaten (Spezifität / Sensitivität anhand eines validen Vergleichskollektivs ermittelt). Viele Testhersteller hatten die Sensitivität und Spezifität an anderen iFOBTs ermittelt, was unzulässig ist. Die Ermittlung von Sensitivität und Spezifität müssen an einem durch die Goldstandard-Methode diagnostizierten Kollektiv erfolgen.</li> </ul>
	Als Fazit der Ergebnisse der BEK-Studie sollte der Gemeinsame Bundes- ausschuss Kriterien bezüglich Testgüte (einzuhaltender Grenzwert für die Definition positiv/negativ), sowie Mindeststandards bezüglich der Anwen- dung durch den Patienten festlegen, welche die zu erstattenden iFOBTs erzielen müssen. Um eine Überprüfbarkeit der Testspezifikationen für jede Charge eines jeden iFOBT zu gewährleisten, empfehlen wir den Ein- satz von Standard-Präparationen mit definierten Hb-Konzentrationen, mit welchen die Tests regelmäßig überprüft werden müssen. Nur so können verlässliche und vergleichbare Ergebnisse der iFOBTs gewährleistet wer- den. Die Überprüfung sollte möglichst von einer zentralen, neutralen Stel- le durchgeführt bzw. überwacht werden. Ob von den Herstellern klinische Studien mit valide ermittelter Sensitivität und Spezifität gefordert werden können, ist zu hinterfragen.
	Probenstabilisierung: Nach eigenen Daten unterliegt Hämoglobin im Stuhl bei Raumtemperatur einem gewissen Abbau. Nicht-stabilisierte Stuhlproben sollten daher vor Durchführung eines iFOBT gefroren gelagert oder in einen Stabilisierungspuffer überführt werden, wenn die voraussichtliche Transportdauer länger als 12 bis 24 Stunden beträgt. Für die Praxis bedeutet dies, dass Stuhlproben für iFOBTs, bei denen die Stuhlprobe vor Auswertung länger beim Patienten verweilt oder welche über eine größere Distanz zur Auswertung in die Arztpraxis oder in ein Labor transportiert werden muss, in einem geeigneten Transportmedium, welches den Abbau von Hb verhindert, transportiert werden müssen. Erfolgt die Stabilisierung nicht durch eine spezielle Pufferlösung, muss der Transport bei Überschreiten einer bestimmten Zeitdauer (typischerweise 24 Stunden) gefroren erfolgen.
Mast Diagnostica GmbH	Es muss generell zwischen zwei FIT-Designs unterschieden werden, die unterschiedliche analytische Techniken verwenden: Immunchromatographische Lateral Flow Analyse (A) bzw. immunturbidimetrische Analyse (B):  A) Qualitative FIT Diese Tests sind ähnlich den Schwangerschaftstests für die Verwendung als Point-of-Care-Tests (POCT) außerhalb der Laboratorien konzipiert. Diese Tests basieren auf dem Prinzip der immunchromatographischen Lateral Flow Analyse, das lösliche Hämoglobin aus den Fäzes wird durch Kapillarkräfte (lateral flow) auf einem entsprechenden Material (Membran) chromatographisch aufgetrennt und durch eine spezifische Antigen-

# Einschätzende(r) Antwort Antikörper-Bindungen immobilisiert; mithilfe unterschiedlicher Techniken wird das Ergebnis als Bande sichtbar gemacht. Der Hersteller stellt die Cutoff-Konzentration und somit das Sichtbarwerden der Bande (Linie) ein, mit welcher das Vorhandensein von Hämoglobin angezeigt wird. Es ergibt sich ein qualitatives Ergebnis (ja/nein) bezüglich des Vorhandenseins/Sichtbarwerdens der Hämoglobinbande. Die qualitativen Tests enthalten eine integrale Kontrolle, wobei es sich jedoch lediglich um eine einfache Reaktionskontrolle zur Überprüfung handelt. Qualitative FIT sind im Allgemeinen einfach in der Handhabung, die Farbentwicklung ist jedoch dynamisch und die Ablesezeit kritisch, da eine Verzögerung zu falsch positiven oder falsch negativen Ergebnissen führen kann. Eine konsistente visuelle Auswertung bedarf Geschick und Übung und ist von individuellen Faktoren wie Sehschärfe/Erfahrung/ Zustand ("Tagesform") der auswertenden Person sowie den jeweiligen Umweltfaktoren (Lichtverhältnisse, Tageszeit, Temperatur etc.) abhängig. Die subjektive visuelle Bewertung von gFOBT und qualitativen FIT stellt eine schwerwiegende Limitierung für ein konsistentes und zuverlässiges Screening dar (24). Das Aufrechterhalten einer gleichbleibenden hohen Qualität, wie es besonders für die Etablierung nationaler Screening-Projekte vorausgesetzt wird, ist aus genannten Gründen für qualitative FIT (POCT) eine große Herausforderung, insbesondere wenn diese Tests dezentral an vielen verschiedenen Stellen durchgeführt werden. Erforderliche interne und (externe) Qualitätskontrollen sowie eine standardisierte Analyse und Auswertung der Tests und ein System zur Qualitätsüberwachung der analytischen Eigenschaften müssen gewährleistet sein. B) Quantitative FIT

Die meisten guantitativen FIT-Systeme basieren auf immunturbidimetrischer Analyse und erfordern etablierte klinische Labor-Technologie. Die Analyse und Auswertung erfolgt automatisiert bzw. voll-automatisiert und standardisiert, die quantitativen Messergebnisse werden objektiv mittels photometrischer (optischer) Analysetechnik bestimmt. Im Fall der Latex-Agglutination werden Latexpartikel verwendet, die mit spezifischen Antikörpern gegen humanes Hämoglobin gekoppelt sind. Diese bilden mit Hämoglobin-Antigenen aus der Stuhlprobe spezifische Bindungen und es kommt zu einer Agglutination der Latexpartikel, welche turbidimetrisch nachgewiesen wird. Die quantitativen Resultate werden mittels Hämoglobin-Standards und Eichkurven zuverlässig und exakt ermittelt, internes Kontrollmaterial ermöglicht dem Anwender eine unmittelbare Überprüfung des verwendeten Testsystems. Quantitative FIT bieten dem Anwender/der Screening-Organisation die Möglichkeit, die Cut-off-Konzentration selbst festzulegen. Die Analyse quantitativer FIT in akkreditierten Laboren, welche die entsprechenden ISO-Standards erfüllen, ist eine entscheidende Garantie für eine gleichbleibende Qualität dieser FIT-Tests und sollte auch aus diesem Grund bei nationalen bevölkerungsbasierten Screening-Programmen bevorzugt eingesetzt werden (24).

#### Prä-Analytik – Hämoglobinstabilität/Probenstabilität

Das gFOBT-Verfahren basiert auf einem chemischen Nachweis eines stabilen Eisen-haltigen Pyrrol-Ringes, der Häm-Komponente des Hämoglobins. Die FIT-Tests weisen dagegen immunchemisch die Globin-Komponente des Proteins nach. Aus diesem Grund haben sie eine deutlich besser analytische Spezifität für humanes Hämoglobin, sind aber

## Antwort Einschätzende(r) empfindlich gegenüber proteolytischen Abbau des Hämoglobin-Proteins durch mikrobielle Proteasen der Darmflora. Diese Degradation beginnt bereits im Darm und setzt sich nach der Probennahme fort. Hämoglobin in nativen Fäzes (ohne stabilisierenden Puffer) ist sehr instabil. Hämoglobinkonzentrationen, die aus nativen Fäzes mittels verschiedener FIT-Tests bestimmt wurden, reduzierten sich innerhalb weniger Tage bis unter die Nachweisgrenze (25). Die Degradation des Hämoglobins kann durch Verwendung optimierter stabilisierender Puffersysteme, in welche die Stuhlprobe vom Anwender direkt nach der Probennahme überführt wird, deutlich verlangsamt werden. Die meisten Hersteller von FIT-Tests haben einen solchen stabilisierenden Probenpuffer in ihren Probenahmesystemen integriert. Seit 2011 haben einige Hersteller (quantitativer FIT-Systeme) aktiv an der Verbesserung der Wirksamkeit ihrer Puffersystem unter Verwendung von antibakteriellen und stabilisierenden Agenzien gearbeitet (24). Die Herstellerangaben von vier quantitativen FIT Tests wurden im 2013 durchgeführten und veröffentlichten UK National Health Service evaluation report überprüft, es wurde nur eine minimaler Verfall der Proben, die bei Temperaturen bis 20°C gelagert wurden, beobachtet

Tab.6: Nachweis der Hämoglobinstabilität von vier verschiedenen quantitativen FIT-Produkten; entnommen aus GMEC report 2013 (26)

#### TECHNICAL PERFORMANCE

Table 9: Measured stability of diluted Hb and faecal samples spiked with Hb

Temperature	-20°C 4°C 20°C	20°C	35°C				
Concentration (µg Hb/g faeces)	All concs	All concs	All concs	10	40	80	160
HM-JACKarc			Days for 50% fall from initial conc				
Hb in buffer	STS	STS	STS	2d	5d	10d	12d
Hb in faeces	STS	STS	STS	2d	3d	3d	3d
NS-PLUS C15  Days for 50% fall from initial of			al conc				
Hb in buffer	STS	STS	STS	19d	25d	3d	3d
Hb in faeces	STS	STS	STS	STS	STS	STS	4
Days for 50% fall from initial cor		al conc					
Hb in buffer	STS	STS	STS	6d	11d	18d	4d
Hb in faeces	STS	STS	STS	STS	STS	STS	2d
FOB Gold/BioMajesty	Cold/BioMajesty Days for 50% fall from initial conc						
Hb in buffer	STS	STS	STS	STS	STS	STS	STS
Hb in faeces	STS	STS	STS	9d	8d	9d	8d

**KEY:** STS – Stable throughout study (*i.e.* the concentration of Hb did not fall below 50% of the initial concentration during the study). Conc – concentration.

Numerical values show the day on which the measured concentration fell below 50% of the initial measured concentration.

Die Probenstabilität des OC-Sensor-Systems wird in der aktuellen Gebrauchsanleitung des Herstellers Eiken mit 7 Tage bei Raumtemperatur sowie 14 Tage bei 2-10°C angegeben. Diese Herstellerangaben konnten im GMEC Report bestätigt bzw. übertroffen werden. In einer niederländischen Screening-Studie mit 8958 Teilnehmern betrug die durchschnittliche Zeit der Probenrückgabe (von Probennahme bis Eingang im Labor, verwendeter FIT: OCSensor) 3 (+/-3) Tage (27). Weiterhin wurde gezeigt, dass sich die Positivitätsrate und Detektionsrate der FITs nicht reduzierte, wenn sich die Probenrückgabe auf bis zu 10 Tage verlängerte. Diese Daten weisen auf einen ausreichend zuverlässigen Einsatz von solchen FIT-

Einschätzende(r)	Antwort
	Systemen in nationalen Darmkrebs-Screening-Programmen hin. Eine Kühlung der Proben beim Transport, wenn diese sich in einem adäquaten stabilisierenden Probenpuffersystem befinden, erscheint aufgrund der Ergebnisse dieser Studie nicht und notwendig und auch nicht praktikabel.
	Eine genaue Überprüfung der verschiedenen Herstellerangaben bezüglich der Stabilität ist wichtig. Die Expert Working Group "FIT for Screening" der WEO geht auf verschiedene Aspekte zur Stabilität von Hämoglobin ein (28). Insbesondere wird diskutiert, wie Stabilitätseigenschaften erhoben und ausgedrückt werden sollen, um eine Vergleichbarkeit der verschiedenen Produkte zu ermöglichen. Neben der Zeit für die Rückgabe und der Temperatur, bei der die Proben transportiert und gelagert werden, beeinflussen noch andere Faktoren die Hämoglobin-Stabilität, wie z.B. auch die Eigenschaften der individuellen Stuhlprobe (chemische Eigenschaften, bakterielle Flora, individuelle adsorbierende Eigenschaften der Matrix). Die heterogene Natur der Fäzes stellt eine große Herausforderung für Standardisierungsansätze dar, und bei einem Vergleich verschiedener Produkte muss sehr genau darauf geachtet werden, mit welcher Methode die Daten erhoben wurden (z.B. ob als Matrix nativer und mit Hb-versetzte Stuhlproben oder nur Probenpuffer verwendet wurde, welche unterschiedlichen Hb-Konzentrationen für die Datenermittlung verwendet wurden).
	Transport  Die Zeit zwischen Probennahme und Testauswertung hat wie oben beschrieben einen Einfluss auf die Hämoglobin-Stabilität der Proben und sollte generell so kurz wie möglich gehalten werden, wobei aber eine Zeitspanne von 3-7 Tagen (bei Raumtemperatur) für die meisten FITProdukte mit stabilisierendem Probenpuffersystem gewährleistet wird. In dieser Zeitspanne von 3-7 Tagen ist sowohl eine (persönliche) Probenrückgabe durch die Testperson direkt beim niedergelassenen Arzt als auch ein Postversand zu einem Screening- Zentrum/Labor möglich. In Hinblick auf ältere und ggf. nicht so mobile Screening-Teilnehmer aber auch berufstätige Personen kann unter Umständen ein Postversand sogar vorteilhafter sein, dieser führt unter Umständen zu einer besseren Akzeptanz und höheren Teilnahmerate am Screening-Programm. Die Probenstabilität ist aller Voraussicht nach nicht der limitierende Faktor einer erfolgreichen Testung, sondern die Einfachheit des Probenhandlings (Transport, Versand); für teilnehmende Personen dürfen sich keine Hürden aufbauen, dieses umgehend zu erledigen. Als dritte und in Deutschland häufig praktizierte Variante wäre innerhalb dieser Zeitspanne auch möglich, dass die Abgabe der Proben bei den niedergelassenen Ärzten erfolgt, welche diese dann über ihre existierenden Kurierdienste zu den Laboren senden.
	Lagerung Die Lagerung der Probenahmebehälter, sobald diese entweder beim Arzt oder im Labor eingetroffen sind, sollte bei Kühlung erfolgen. Eine gekühlte Zwischen-Lagerung der Stuhlproben im heimischen Kühlschrank des Screening-Teilnehmer ist nicht notwendig und empfehlenswert, da sich dieses sehr wahrscheinlich negativ auf die Akzeptanz der Tests und die Teilnahmerate auswirkt.
	Ort der Testung Die Analyse der FIT-Tests im Rahmen eines nationalen Screening- Programms sollte möglichst zentral in akkreditierten Laboratorien erfolgen: Akkreditierte Labore arbeiten gemäß DIN EN ISO-Standards (u.a. DIN EN

Einschätzende(r)	Antwort
	ISO 15189) und gewährleisten eine standardisierte und qualitätsgesicherte Analyse mittels moderner Laborautomatik und professionell ausgebildetem Laborpersonal. Besonders in Hinblick auf die visuelle und manuelle Auswertung qualitativer FIT (siehe oben) ist eine zuverlässige und standardisierte Auswertung in den tausenden deutschen Arztpraxen durch noch zahlreicheres Personal nicht gegeben. Die Durchführung und Abrechnung dieser Leistungen sollte Laboren vorbehalten sein.
	<ul> <li>Technik der Stuhlprobenentnahme:</li> <li>Hierbei ist darauf zu achten, dass die Durchführung für den Anwender einfach und hygienisch erfolgt, um die Teilnahmebereitschaft zu erhöhen und eine falsche Anwendung und somit nicht auswertbare Tests zu vermeiden.</li> <li>Einfache, eindeutige Anleitung</li> <li>Einfaches Beschriften der Probengefäße (z.B. flache Oberfläche), für ein behog Testaufkommen wie bei einem nationalen Darmkrebe.</li> </ul>
	ein hohes Testaufkommen wie bei einem nationalen Darmkrebs- Screening-Programm empfiehlt sich die Verwendung von (ggf. doppel- ten) Barcodes für eine automatisierte und sichere Patientenerfassung.  • Wie einfach lässt sich das Probengefäß öffnen? Bei Probengefäßen mit zwei Schrauböffnungen (die eine Öffnung ist für die Probennahme, die andere für die Analyse vorgesehen) kann es zu Verwechslungen durch den Teilnehmer kommen, welche in einem tota- len oder teilweisen Verlust der Probe und des Probenpuffers resultieren und damit in einer für die Analyse unbrauchbaren Probe (29, 30)  • Wie einfach lässt sich die Stuhlprobe sammeln?  • Wie einfach (und hygienisch) lässt sich die Stuhlprobe / der Proben- nehmer wieder in das Probengefäß zurückführen?  • Wie einfach lässt sich das Probengefäß schließen?
	In einer vom NHS Bowel Cancer Screening Program durchgeführten Evaluation wurden vier quantitative FIT mit Potential für ein nationales Darmkrebsscreening-Programm identifiziert und evaluiert. Es handelt sich dabei um OC-Sensor, HM-JACKarc, NS-PLUS C15 und FOB Gold/BioMajesty. Es wurden u.a. die folgenden Test-Parameter evaluiert (26):  • Analytische Sensitivität  • Carry-Over (Verschleppungseffekte)  • Ungenauigkeit/Linearität  • Hook/Prozonen-Effekt  • Stabilität
	Weitere Aspekte zu Vergleichbarkeit von FIT-Produkten: Die Maßeinheit der Hämoglobinkonzentration im Stuhl sollte auf Mikrogramm Hb/g Stuhl bezogen werden, um einen Vergleich der analyti- schen und klinischen Eigenschaften verschiedener FIT-Tests zu ermögli- chen (31). Dafür müssen die Masse der gesammelten Stuhlprobe und das Volumen des Probenpuffers für das jeweilige Produkt bekannt (und gleichbleibend) sein. Für die Vergleichbarkeit von FIT-Produkten sollten interne und externe Qualitätskontrollen zur Verfügung stehen und durch- geführt werden. Auf diesen Aspekt wird im nachfolgenden Kapitel unter "C. Ergänzende Angaben zur Anwendung" detailliert eingegangen.
	Anzahl der Stuhlgänge

Einschätzende(r)	Antwort
Einschatzende(r)	Folgenden Aspekten müssen bei der Wahl der Anzahl der Stuhlgänge, aus denen Proben entnommen werden, betrachtet werden:  • Sensitivität/Spezifität:  Darmtumore bzw. deren Vorstufen können intermittierend bluten. Darüber hinaus ist die Matrix "Stuhl" sehr heterogen, das Hämoglobin ist nicht homogen in einer Stuhlprobe verteilt (aus diesem Grund wird auch empfohlen, die Stuhlproben von mehreren Stellen oder größeren Arealen der Oberfläche des Stuhls zu sammeln). Eine Erhöhung der Probenzahl (Anzahl der Stuhlgänge) wirkt sich somit positiv auf die Nachweisrate und Sensitivität aus, bedingt aber gleichzeitig eine Reduktion der Spezifität des Testsystems. In der bereits zitierten Studie von Park et al.(8) wurde gezeigt, dass sich die Sensitivität für den Nachweis von fortgeschrittenen Neoplasien bei einem Cut-oft von 75 apm. (OCSensor) von 33,3% (1 Stuhlprobe) auf 38,9% (2 Stuhlproben) und 47,2% (3 Stuhlproben) erhöhte, während sich die Spezifität von 94,7% auf 92,9% respektive 91,1% erniedrigte. Die Sensitivität des gFOBTs (6 Tests) betrug 16,7% für fortgeschrittene Neoplasien bei einer ermittelten Spezifität von 92,9%. Damit war der FIT bereits mit einer Stuhlprobe dem gFOBT (6 Tests) sowohl in Sensitivität als auch Spezifität überlegen. Diese Ergebnisse sind darüber hinaus abhängig von der verwendeten Cut-off-Konzentration (11, 32, 33). In einer multizentrischen, prospektiven verblindeten Kohorten-Studie aus Spanien wurde ein asymptomatisches Screening-Kollektiv untersucht, wobei jeweils 2 FIT-Proben sowie eine Koloskopie durchgeführt wurden (34). Für die Analyse der FIT-Tests (OC-Sensor) wurde die erste FIT-Probe (FIT1) sowie das höchste Ergebnis der beiden Proben (FIT max) zugrunde gelegt, es wurden die Testeigenschaften (Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV etc.) bei verschiedenen Cut-off-Konzentrationen (50-200ng/mL) bestimmt. In Abhängigkeit von der Anzahl der FIT-Proben und des Cut-offs betrug die Sensitivität sergepungen sie hen koloskopien ber hen sohnen benfalls in einer Koloskopie-kontrollierten prospekti

Einschätzende(r)	Antwort
	Teilnahmebereitschaft Folgende Aspekte können sich neben Alter, Geschlecht und sozioökonomischen Faktoren auf die Teilnahmebereitschaft auswirken:  • Einfache Anwendung, Handhabung, Rückgabe der Proben  • Hygiene  • Aufklärung, Einladungsverfahren  • Anzahl der Proben
DGHO	Akzeptanz der jeweiligen Methode ist eine wichtige Voraussetzung für die Effektivität einer Früherkennung. Niedrige Akzeptanz kann ein wesentlicher Faktor sein, das ganze Konzept einer Früherkennung in Frage zu stellen, siehe Mammographie-Screening. Dennoch sind leichte Durchführbarkeit und Akzeptanz einer Methode keine isolierten Zielgrößen, sondern nur im Kontext der Endpunkte einer Senkung von Mortalität und Morbidität zu betrachten. Kritisch bei der iFOBT ist die Frage nach der Notwendigkeit einer qualitativen oder einer quantitativen Auswertung. Bei einer qualitativen Auswertung ist die Festlegung des Schwellenwertes von entscheidender Bedeutung.
DGVS	Entsprechend der S3-Leitlinie sollte aufgrund der unterschiedlichen Eigenschaften der in Deutschland verfügbaren IFOBT nur Tests mit einer entsprechend hohen Spezifität von mindestens 90% als Alternative zum gFOBT eingesetzt werden (3).  Quantitative, im Labor auszuwertende und qualitative, in Arztpraxen auszuwertende Tests haben unterschiedliche Vorteile und können zurzeit gleichwertig angeboten werden.  Unter Aspekten der Qualitätssicherung sind quantitative i-FOBTs zu bevorzugen, um individuelle Fehlerquellen auszuschließen und eine zentrale Dokumentation zu ermöglichen.  Als großer Vorteil der qualitativen Tests sind der Arzt-Patientenkontakt und die unmittelbare Verfügbarkeit des Testergebnisses zu sehen.  Aufgrund der vorliegenden Daten und im Hinblick auf die Kosten-Nutzeneffektivität und die Compliance der Teilnehmenden ist eine Entnahme aus einem Stuhlgang zurzeit ausreichend.(4)  Der Zeitraum zwischen Entnahme und Analyse sollte nach Möglichkeit nicht mehr als 24 (maximal 48 Stunden) betragen. Das Testsystem sollte die Entnahme einer definierten Stuhlmenge ermöglichen und ein exakt definiertes Volumen an Pufferlösung vorhalten, die auch ohne Kühlung die Stabilität der Messergebnisse über wenige Tage gewährleistet.
BeckmanCoulter Marketing Ma- nager	Da die Stuhlprobenentnahme vom Patienten, also klinischen Laien, durchgeführt wird, sollte sie so einfach wie möglich durchführbar sein, bei möglichst hoher Sicherheit gegenüber qualitätsmindernden Einflüsse auf die Probe bis zur Testdurchführung. Mit dem AutoFIT –Test bietet Beckman Coulter einen Patientenkit an, der neben Gebrauchsanleitung auch eine Stuhlauffanghilfe zur einfachen und hygienischen Probenentnahme durch den Patienten, und einen Rücksendeumschlag enthält (siehe Broschüre Haemoccult AutoFIT for AU480 and AU680 (6): Nur 1 Stuhlgang notwendig, keine Diätvorschriften für den Patienten. Stuhlauffanghilfe für die Toilette (selbstklebend, kann nach Gebrauch einfach in der Toilette heruntergespült werden, löst sich leicht auf), die die Stuhlprobe vor dem Kontakt mit dem Toilettenwasser schützt. Probensammelröhrchen mit integriertem Stick zur Entnahme von Feces an 4 Stellen der Stuhlprobe.

Einschätzende(r)	Antwort
	Patientendaten-Aufkleber für das Probengefäß und Erhebungsbogen für Patientendaten je nach Bedarf des Screening-Programms. Gegen Beschädigung und Auslaufen geschützter Spezialumschlag zum Einsenden der Probe (UN3373). Eine Kühlung der Probe während des Transportes ist nicht notwendig, da die Probenstabilität 7 Tage bei 15-30 °C beträgt (7). Die Testauswertung findet im Labor an automatisierten AU-Systemen von Beckman Coulter statt. Dadurch ist eine schnelle Durchführung des Testes unter standardisierten Bedingungen möglich.
BeckmanCoulter PrimaryCare	Ob gFOBT oder iFOBT, für jeden Test auf Blut im Stuhl gilt: a) Für jeden Stuhlgang, bei dem eine oder mehrere Stuhlproben entnommen werden, sollte eine Stuhlauffanghilfe zur Verfügung gestellt werden, um eine einfache und korrekte Stuhlentnahme zu ermöglichen. Dies geschieht seit Jahren in Frankreich bei dem nationalen Screeningprogramm. In Deutschland gelang es leider nicht, die Kostenträger zur Übernahme der relativ geringen Zusatzkosten zu bewegen.  Das Procedere der Entnahme muss so sein, dass es besonders auch für ältere Menschen leicht verständlich ist und einfach durchgeführt werden kann. b) Wegen des nachgewiesenen intermittierenden Blutens verzichtet man bei Proben aus nur einem Stuhlgang auf einen Teil der Treffsicherheit des Tests. Beim gFOBT sind die Kosten pro Test so niedrig, dass diese für die zwei weiteren Tage nicht ins Gewicht fallen. c) Die Instabilität der flüssigen Stuhlproben bei Lagerung und Transport stellt ein massives Problem für den Einsatz von iFOBTs dar, da ohne kontinuierliche Überwachung von Temperatur und Zeit die gemessenen Werte falsch sein können. Haemoccult bietet den Vorteil, dass den Proben nach dem Auftragen durch das Reagenzpapier und den Karton des Testbriefchens die Feuchtigkeit aktiv entzogen wird, sie deshalb schnell trocknen, und damit der bakterielle und enzymatische Abbau gestoppt wird, so dass für Haemoccult eine Stabilität der getrockneten Stuhlproben von 3 Wochen bei Raumtemperatur bis zur Auswertung nachgewiesen wurde. (Lit: PDF – UK GMEC-Report on 4 FOBT, Auszug) d) Wird der Test nicht vom Arzt oder Ärztezentrum ausgegeben, entfällt eine wichtige Komponente für die Motivation zur Teilnahme. Entscheidend ist auch, dass ein positives Testergebnis vom vertrauten Arzt/Ärztin mitgeteilt wird, so dass der Screeningperson sofort die Bedeutung erklärt und sie zu dem weiteren Vorgehen beraten werden kann.
Hitado GmbH	Die Bereitschaft innerhalb der betrachteten Population an dem angebotenen Screeningverfahren teilzunehmen ist ein ebenso entscheidender Faktor für die Effizienz des Verfahrens wie die diagnostische Güte des verwendeten Testsystems. Bei der Betrachtung der hierbei Einfluss nehmenden Faktoren sollte zwischen solchen des Testverfahrens und solchen des Screeningsystems unterschieden werden [19]. In einer randomisiertkontrollierten Studie weisen Hoffman et al, 2010, nach, dass die Bereitschaft zur Teilnahme an einem iFOBT-basierten Screening-Programm signifikant höher ist als bei einem g-FOBT-basierten [20]. Zu dem gleichen Ergebnis kommt eine Metaanalyse aus 2012, die vor allem den direkten Zusammenhang von grundsätzlicher Akzeptanz des Verfahrens und der Teilnehmerrate aufzeigt [21]. Diese Teilnahmebereitschaft wird am stärksten durch die Aspekte Einfachheit der Anwendung, Sicherheit und Anwendungshäufigkeit bestimmt [22]. Bei diesen drei Aspekten ist der iFOBT dem gFOBT aufgrund der jeweiligen verfahrensimmanenten

Einschätzende(r)	Antwort
	Charakteristika überlegen (u.a. eine einfachere Handhabung bei der Probengewinnung, nur eine Entnahme aus einem Stuhlgang nötig) [23, 24]. Dementsprechend hat bei einigen Pilotstudien bzw. nationalen Screening-Programmen ein Wechsel des Verfahrens von gFOBT zu iFOBT die Partizipation erhöht [14, 25]. Bei Betrachtung der systemischen Aspekte kommen Flitcroft et al, 2012, zu dem Schluß, dass der iFOBT dem gFOBT überlegen ist, weil er die drei wichtigsten Akzeptanzaspekte Risikominderung, Optimierung der ökonomischen Strategie und Optimierung der Zugänglichkeit für alle Patientengruppen am besten abdeckt [26].
World Endosco- py Organization (WEO) Colorec- tal Cancer Screening Committee (WEO CRC SC)	
	Antwort anhand einer Farbveränderung bzw. teilweise auch eine "jein"-Antwort (11), zumal schwache Farbveränderungen oft nicht eindeutig klassifizierbar sind.  Es gibt keinerlei Evidenz, dass qualitative iFOBTs mit höheren Teilnahmeraten einhergehen als quantitative Tests oder umgekehrt. Zumal den oben beschriebenen Abläufen zu entnehmen ist, dass sich für den Teilnehmer das Vorgehen praktisch nicht unterscheidet, gibt es auch keine plausiblen Gründe, warum dies so sein sollte. Insofern lässt sich hieraus kein Vorteil für qualitative iFOBTs ableiten. Stattdessen haben qualitative iFOBTs bedeutende Nachteile, die sich nicht mit den Anforderungen des KFRG hinsichtlich Qualitätssicherung vereinbaren lassen, wie im Folgenden erläutert wird.  Ein zentrales Problem qualitativer iFOBTs ist die Tatsache, dass der Schwellenwert durch den Hersteller, und nicht durch das Programm bestimmt wird. Studien haben mehrfach gezeigt, dass die Festsetzung

Einschätzende(r)	Antwort
	und dauerhafte Einhaltung eines Schwellenwertes, der klinisch zu einer definierten Rate falsch-positiver und falsch-negativer Ergebnisse führt, bei qualitativen iFOBTs problematisch ist (11-16). Eine Studie aus Deutschland hat gezeigt, dass von sechs (auf dem Markt angebotenen) qualitativen iFOBTs nur zwei einen Schwellenwert hatten, der (bei einmaligem Testen) klinisch zu einer falsch-positiv Rate <10% führt. Die weiteren Tests wiesen (ebenfalls bei einmaligem Testen) eine falsch-positiv Rate von etwa 40%, 30% bzw. 20% auf (11). Die entsprechende Sensitivität war wie erwartet invers assoziiert (d.h. bei höherer FPR auch höhere Sensitivität). Die beobachteten klinischen Schwellenwerte korrelierten nicht mit den Angaben des Herstellers bzgl. des analytisch festgesetzten Schwellenwertes. Ähnliche Beobachtungen wurden in weiteren Studien gemacht (12-16). Hervorzuheben ist in dem Zusammenhang insbesondere auch eine kürzlich veröffentlichte Studie von Levy et al. (14). Bei 1026 Teilnehmern sollte ein qualitativer iFOBT durchgeführt werden. Obwohl man eigentlich nur ein Produkt benutzen wollte, musste der qualitative iFOBT im Laufe der Studie mehrfach gewechselt werden - meist weil es Qualitätsprobleme mit dem jeweils verwendeten qualitativen iFOBT gab. Zusätzlich wurden Schwankungen in der analytischen Sensitivität und Spezifität beobachtet und das Problem schwer zu kontrollierenden Chargenschwankungen im Schwellenwert bei qualitativen iFOBTs wurde beschrieben (15,16). Strikte Zulassungsvoraussetzungen bzgl. des Schwellenwertes für die Hersteller in Kombination mit (kostenintensiven) kontinuierliche Kontrollen durch das Programm (aufgrund der Interessenslagen wäre dies besser in den Händen des Programms, und nicht in den Händen des Herstellers) würden das Problem aus folgenden Gründen nicht lösen.
	<ol> <li>Der Nachweis, dass der Schwellenwert adäquat ist, müsste klinisch erbracht werden, zumal sich gezeigt hat, dass die analytischen Angaben bzgl. des Schwellenwertes nicht zuverlässig sind bzw. ggf. nicht mit dem klinisch beobachteten Schwellenwert korrelieren.</li> <li>Ein einmaliger klinischer Nachweis (zum Zeitpunkt der Zulassung), dass der Schwellenwert adäquat gesetzt ist, ist nicht ausreichend, da der festgesetzte Schwellenwert Produktionsschwankungen unterliegen kann. III) Insofern müssten im laufenden Betrieb für jeden qualitativen iFOBT klinische Prozessparameter ermittelt werden, die sicherstellen, dass der jeweilige Schwellenwert adäquat ist.</li> <li>Selbst bei Maximalerhebung der im Rahmen des laufenden Programms für die jeweiligen iFOBTs verfügbaren klinischen Informationen (s. Punkt C.5) können nur Prozessparameter ermittelt werden, deren korrekte Interpretation Adjustierungen erfordern würde, die prinzipiell nicht machbar sind. Dies ist im Anhang 1 (Anm. GF: hier Anlage 3) ausführlich erläutert. Dies betrifft alle Prozessparameter (Positivitätsrate, Erkennungsrate, positiv prädiktiver Wert), die bei Maximalerhebung der verfügbaren klinischen Daten im laufenden Programm unmittelbar ermittelt werden können.</li> <li>IV)Insofern wäre jegliche an die Hersteller qualitativer iFOBTs gerichtete Kritik, dass der Schwellenwert ihres Produkts nicht mehr adäquat ist bzw. nicht mehr dem Status der Zulassung entspricht, anfechtbar.</li> <li>Als Konsequenz daraus ergibt sich, dass bei der Verwendung von qualitativen iFOBTs keine Möglichkeit besteht, zuverlässig zu kontrollieren, ob die FPR ebenso wie die TPR dauerhaft den Vorgaben des Programms und den Qualitätsanforderungen im Sinne des KFRG entspricht. Es kann</li> </ol>

Einschätzende(r)	Antwort
Einschätzende(r)	dazu führen, dass die verschiedenen Tests im Programm hinsichtlich FPR und TPR sehr heterogen sind und dies kann nicht zuverlässig erkannt werden, d.h. dem kann auch nicht entgegengewirkt werden. Dies ist nicht nur hinsichtlich der <b>Qualitätsanforderungen</b> im Sinne des KFRG problematisch, sondern es ist auch hinsichtlich der <b>informierten Entscheidung</b> im Sinne des KFRG problematisch. Es kann gegenüber den Anspruchsberechtigten beispielsweise keine verlässliche Angabe gemacht werden, mit welcher Wahrscheinlichkeit es (bei Nichterkrankten) zu einem falsch-positivem Testergebnis kommt, o.ä.  Weitere Nachteile der qualitativen iFOBTs beinhalten die Subjektivität bei der Ablesung der Testergebnisse (das Problem der schwach-positiven Testergebnisse wurde bereits angesprochen), ebenso wie die zu erwartenden höheren Kosten (s. Punkt D). Die Tatsache, dass die Ergebnisdokumentation (ebenso wie die Analyse) bei den qualitativen iFOBTs nicht automatisiert erfolgt, verursacht nicht nur mehr Kosten, sondern ist auch nachteilig hinsichtlich möglicher Eingabefehler.  Anders als bei den qualitativen iFOBTs ist der Schwellenwert bei den quantitative iFOBTs: nicht eine Produkteigenschaft (also nicht Teil des
	Produkts), sondern wird durch das Programm festgelegt und ist im Labor unmittelbar kontrollierbar (d.h. der Schwellenwertfestsetzung ist nicht in den Händen des Herstellers). Dadurch werden die zentralen, oben beschriebenen Problemstellen der qualitativen iFOBTs umgangen. Nichtsdestotrotz braucht es auch für quantitative iFOBTs strikte Zulassungsvoraussetzungen und klare Vorgaben für das Fortbestehen der Zulassung. Ein Vorschlag hierfür findet sich unter C.5 Weitere Vorteile quantitativer gegenüber qualitativer iFOBTs sind Folgende:  • Standardisierte, automatisierte Analyse mit guter Reproduzierbarkeit
	und eindeutigen Testergebnissen, die im Hochdurchsatzverfahren umgesetzt werden kann, und eine automatisierbare Ergebnisdokumentation (inkl. der Angabe, welcher Test zum Einsatz kam) ermöglicht. Neben dem Aspekt der Qualitätssicherung betrifft dies auch den Kostenaspekt (s. Punkt D).
	• Der Test liefert nicht nur eine ja/nein-Antwort, sondern die Hämoglobin-Werte werden quantitativ bestimmt. Dies würde es theoretisch ermöglichen, den Schwellenwert im Laufe des Programms an die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse anzupassen. Zwar wird der Vorteil der quantitativen iFOBTs gegenüber dem gFOBTs nicht in Frage gestellt, doch ggf. ermöglichen es die Ergebnisse der noch laufenden Langzeitstudien, dass das iFOBT-Screening weiter optimiert wird. Diskutiert wird beispielsweise, ob bei Personen, die wiederholt negativ testen, der Schwellenwert im Laufe des angehoben werden kann, um die kumulative FPR weiter zu senken. Diskutiert wird beispielsweise auch, ob Parameter wie Alter und Geschlecht in die Beurteilung der Hämoglobin-Werte miteinfließen sollte, was eine Personalisierung des Schwellenwertes bedeuten würde. All diese Optionen sind derzeit noch nicht ausreichend evaluiert. Sollte sich jedoch herausstellen, dass sich dadurch das (kumulative) Verhältnis von richtig-positiv Getesteten zu falsch-positiv Getesteten zu geschwerte better zu geschwerten verbennet bie dem grunntitetiven i FORT.
	positiv Getesteten verbessert, hätte man mit dem quantitativen iFOBT die Möglichkeit, diese Forschungsergebnisse zur weiteren Programm-

Einschätzende(r)	Antwort
	verbesserung in die Praxis umzusetzen.
	B 2. Bzgl. Technik der Stuhlprobenentnahme / Anzahl Stuhlgänge / Kühlung, Lagerung, Zeit zwischen Probenentnahme und Testauswertung
	Kühlung, Lagerung, Zeit zwischen Probenentnahme und Testauswertung Bzgl. Technik der Stuhlprobenentnahme sind derzeit bei den iFOBTs zwei verschiedene Ausführungen im Umlauf, nämlich Röhrchen und Karten. Bei den Röhrchen ist im Deckel ein Stäbchen befestigt, mit dem die Probe durch Einstechen in den Stuhl entnommen wird. Anschließend wird das Stäbchen in das (mit Puffer befüllte Gefäß zurückgesteckt) und der De- ckel zugedreht. Röhrchen gibt es sowohl bei den qualitativen als auch bei den quantitativen iFOBTs, wohingegen Karten nur bei den qualitativen iFOBTs zum Einsatz kommen. Bei den erwähnten Studien, die den iFOBTs einen Vorteil in den Teilnahmeraten gegenüber den gFOBTs be- legt haben (2,3), wurden für die iFOBTs nur Röhrchen eingesetzt. Die durch die Röhrchen gegebene Möglichkeit der hygienischen Proben- sammlung könnte mit ein Grund für die beobachteten höheren Teilnahme- raten gewesen sein, zumal bei den gFOBTs eine Karte mit Stuhl be- schmiert werden muss. Insofern ist zu Röhrchen raten; hinzu kommt, dass quantitative iFOBTs ohnehin nur in Röhrchen angeboten werden. Da die Röhrchen zwei Öffnungen haben müssen (eine zum Einstecken des be- füllten Stäbchens und eine zur Auswertung im Labor) muss für den Teil- nehmer eindeutig gekennzeichnet sein, welche Seite zu öffnen ist. Zwar lassen sich die Röhrchen fest und geruchsneutral verschließen. Nichts- destotrotz könnte es für den Teilnehmer angenehmer sein, die Probe gleich in einen Rückumschlag zu stecken und zu verschicken, als bis zum nächsten Arztbesuch zu Hause zu lagern, zumal empfohlen ist, dass nicht unmittelbar verschickte Proben im Kühlschrank zu lagern sind. Bzgl. der Anzahl der Stuhlgänge deuten aktuellste Ergebnisse darauf hin, dass das Sammeln von zwei Proben (anstatt einer) nur in der ersten Screening-Runde einen Vorteil bringt, nicht aber in den Folgerunden (17). Die Teilnahmerate unterschied sich nicht zwischen der Gruppe der Per- sonen die eine vs. zwei Stuhlproben sammeln sollte (18) Frühere Kosten- Effektivitätsschätzungen, die noch auf
	Abbau in gesammelten Problem (s. z.B. Australien), wurde in der vergangenen Jahren intensiv an der Optimierung der Pufferlösungen gearbeitet, um den Abbau des Hämoglobins zu minimieren. Mit den jetzt zur Verfügung stehenden Puffern hat sich gezeigt, dass selbst bei einer Lagerungsdauer von einer Woche keine Beeinträchtigung der Erkennungsrate
	zu erkennen ist (20). Nichtsdestotrotz sollte auch aus anderen Gründen (s.o.) dafür Sorge getragen werden, dass die Proben möglichst bald nach Probensammlung ausgewertet werden. Dies ist am besten durch das direkte Verschicken des Probengefäßes mittels (mitgeliefertem) Rückumschlag an das Zentrallabor gewährleistet. Es empfiehlt sich, dass der Zeitpunkt der Probenentnahme auf der Probe notiert wird, damit bei ei-
	nem Zeitintervall von mehr als einer Woche zwischen Probenentnahme und Eingang der Probe im Labor/Auswertung ggf. eine Nachtestung ver-

Einschätzende(r)	Antwort
	anlasst werden kann.
	B. 3 Ort der Testauswertung Entsprechend der obigen Ausführungen ist ausschließlich die Verwendung von quantitativen iFOBTs für ein organisiertes Screening zu empfehlen. Dies bedeutet, dass die Tests in zertifizierten Labors ausgewertet werden. Sinnvoll erscheint, dass man Labors speziell für das Screening-Programm einrichtet, die hinsichtlich Analyse, Möglichkeiten der Ergebnisdokumentation und –verarbeitung und Veranlassung der Abklärung positiver Befunde (durch Weiterleitung der Information an Hausarzt und/oder Teilnehmer) bzgl. positiver Befunde technisch und apparativ ganz auf das Screening-Programm eingestellt sind. Vermutlich wäre die Anzahl an notwendigen Labors aufgrund der Hochdurchsatzverfahren überschaubar. In den Niederlanden wäre ein einziges Labor für das ganze Land ausreichend. Die Einrichtung eines zweiten Screening-Labors erfolgte nur, damit bei etwaigen technischen Ausfällen ein gegenseitiges Aushelfen möglich ist.
	B. 4. Aspekte, die wichtig sind, um die Teilnahmebereitschaft zu erhöhen Relevante Aspekte wurden schon an anderen Stellen näher erläutert (s.
	z.B. C.1). Kurz zusammengefasst: Zum einen ist die die direkte, persönliche Einladung mit Sicherheit von Relevanz. Weiterhin gibt es Evidenz, dass das direkte Zusenden des Probensammelgefäßes von Vorteil ist. Des Weiteren sollte auf das Sammeln in Röhrchen und nicht auf Karten zurückgegriffen werden. Schließlich könnte es sein, dass die Möglichkeit, die Probe direkt mittels Rückumschlag an das Labor zu schicken, sich positiv auf die Teilnahmerate auswirkt, zumal es die Lagerung der Probe zu Hause/im Kühlschrank und das Aufsuchen einer Arztpraxis zur Probenabgabe erspart.
	Es hat sich gezeigt, dass das Versenden von mindestens einem Erinnerungsschreiben im Anschluss an die initiale Einladung die Teilnahmerate erhöhen kann (21). Um Erinnerungsschreiben gezielt versenden zu können, müssen die Nicht-Teilnehmer identifiziert werden. Dies erfordert den Rückfluss der Information, ob im Anschluss an die initiale Einladung eine Screening-Teilnahme stattgefunden hat. Die Festsetzung eines geeigneten Zeitintervalls zwischen initialer Einladung und Erinnerungsschreiben hängt von der Geschwindigkeit des Datenflusses ab, aber auch weitere Faktoren spielen eine Rolle, wie beispielsweise die Wartezeit bis eine Koloskopie durchgeführt werden kann. In Anbetracht der Komplexität sollte geprüft werden, ob es mit vertretbarem Aufwand machbar und sinnvoll ist, Erinnerungsschreiben in Abhängigkeit von der Teilnahme zu versenden.
CARE diagnostica	Die Technik der Stuhlprobenentnahme sollte angepasst zur Testfunktion sein. Da es wegen der großen Varianz der physikalisch-chemischen Eigenschaften des Stuhls unmöglich ist gleichpräzise Mengen vom Stuhl abzunehmen, sollte die Variation durch Testeinstellungen kompensiert werden.  Verschiedene Studien zeigen [10,11], dass eine Probeabnahme von mehrmaligen Stuhlgängen zur Verbesserung der diagnostischen Güte führt, da die intermittierenden Blutungen zuverlässiger nachgewiesen werden können. Diese Erkenntnis hat bereits bei der Einführung der gFOBT zwingend eine dreitägige Probennahme vorgeschrieben. Die mehrtägige Probennahme führt nicht zwingend zu einer Reduktion der

Einschätzende(r)	Antwort
	Compliance. In einem Betriebsscreening mit nahezu 20.000 Teilnehmern war die Rücklaufquote ausgegebener Tests beim 1-tägigen Test 68,5%; beim 3-tägigen 68,1%.  Da das Hämoglobin schnell abgebaut wird, sollten die Lagerung/ Transportzeit minimiert werden. Der Testhersteller hat durch entsprechende Stabilitätsprüfungen nachzuweisen, wie die maximale Lagerzeit beim Test sein darf. Idealerweise sollte die Testauswertung in Arztpraxen oder Laboren durchgeführt werden, damit die Zeit zwischen Probenentnahme und Testauswertung minimiert wird.  Um die Fehlerquellen bei Testergebnisinterpretation zu minimieren wäre es möglich, die Testauswertung mithilfe von vorkalibrierten Ablesegeräten auch in der Praxis durchzuführen.
	Durch zahlreiche Studien [12-14] wurde belegt, dass die Teilnahmebereitschaft bei angebotenen immunologischen Tests im Vergleich mit gFOBTs um 10-16% steigt. Um die Teilnahmebereitschaft zu erhöhen, wie Cole SR et al. zeigen [15], sollte das Stuhlproben-Entnahmesystem und die Anleitung gut handhabbar und verständlich sein. Die Verwendung von bürste-basierenden Entnahmesystemen führte zu einer 1.8 Mal höheren Teilnahme gegenüber dem Pappspatel beim gFOBT. Entscheidend für Compliance und Testgüte ist, dass die Tests in informativen, patientengerechter Verpackungen ausgegeben werden und unbedingt Hilfen für die Tiefspül-Toiletten enthalten müssen.

## C Ergänzende Angaben zur Anwendung

a. Wie sollte ein iFOBT-basiertes Darmkrebsscreening organisiert sein (z.B. Erreichen der Zielgruppen, optimaler Testzeitpunkt, Testintervall, Folgediagnostik, Therapieeinleitung)?

Einschätzende(r)	Antwort
DKFZ, Netz- werk gegen Darmkrebs, Felix Burda Stiftung, Stif- tung LebensBli- cke	Detaillierte Ausführungen zu dieser Frage finden sich in den Europäischen Leitlinien für ein organisiertes Darmkrebsscreening (10). Als unverzichtbar ist eine gezielte persönliche Einladung der Berechtigten anzusehen. Bei durchschnittlichem Risiko sollte ab dem 50. Lebensjahr mit dem Screening begonnen werden, bei Männern wäre aufgrund ihres deutlich höheren Darmkrebsrisikos ein Beginn bereits ab dem 45. Lebensjahr sinnvoll (11-13). Die iFOBTs sollten, solange keine Koloskopie in Anspruch genommen wird, in jährlichem Intervall angeboten werden. Das Testergebnis ist, zusammen mit dem Namen des verwendeten Tests, als Voraussetzung für die Abrechnung des Tests, zu dokumentieren. Bei positivem Testergebnis sollte in jedem Fall eine koloskopische Abklärung erfolgen, deren Durchführung und Ergebnis analog der Durchführung und Ergebnisse der Früherkennungs-Koloskopie zu dokumentieren sind.
Stiftung LebensBlicke	Ersatz des bisherigen g-FOBT durch den i-FOBT. In der EU-Leitlinie "European guidelines in colorectal cancer screening" wird der i-FOBT-Test zum generellen Einsatz bei einem bevölkerungsbezogenen Darmkrebsscreening empfohlen.  Hersteller sollten gegenüber der KBV nachweisen, dass ihre Produkte die Qualitätskriterien erfüllen sowohl bei der erstmaligen Zulassung des Tests wie auch bei Folgeprüfungen im zweijährigen Turnus; z.B. sollte jedes Produkt nachweisen welche Sensitivität erreicht wird bei Erfüllung der Vorgabe mindestens 90%Spezifität. Auf dieser Basis könnte die KBV auch nach einer gewissen Einführungszeit die Vorgabe für die Erreichung eines Sensitivitätslevels für die verschiedenen Zielläsionen durch die Produkthersteller festlegen. Die Zielgruppe der Teilnehmer sind Versicherte im Alter ab 50 Jahre, ggf. ist ein jüngeres Einstiegsalter für Männer ab 45 Jahren vorzusehen wegen der höheren Krebsinzidenz.  Mit dem bereits gesetzlich geplanten Einladungsverfahren zur Darmkrebsprävention wird die Zielgruppe angesprochen und mit einer verständlichen Information zu einer informierten Entscheidung bewegt. Als Testintervall wird ein zweijähriger Turnus als ausreichend erachtet.  Weil die Komplikationen der Koloskopie mit dem Alter zunehmen, sollte Personen im höheren Alter (>75 Jahre) empfohlen werden, mit der Einstiegsdiagnostik i-FOBT zu beginnen und nicht direkt mit der Koloskopie Ein positiver Stuhltest erfordert wie bisher die Einleitung der Koloskopie-Folgediagnostik. Ein positiver Test sollte Bestandteil der Befunddokumentation im Koloskopiebogen werden. Eine Folgekoloskopie bei positivem Stuhltest würde dann – entgegen dem gegenwärtigen Dokumentationsverfahren- auch im Rahmen der Auswertung zur Screeningkoloskopie evaluiert werden können
Orion Diagnos- tica Oy	<ul> <li>Erreichbarkeit der Zielgruppen</li> <li>Direktansprache über Hausarzt</li> <li>Mailing-Aktivitäten der Versicherer</li> <li>Öffentlichkeitsarbeit (Apotheken-Umschau, Radio, Yellow Press, Verbrauchermessen, etc.)</li> <li>Wichtig ist, dass ALLE Kommunikationswege parallel eingesetzt werden</li> </ul>

Einschätzende(r)	Antwort
	<ul> <li>optimaler Testzeitpunkt und Testintervall</li> <li>generell sollten die Screenings ab einem Alter von 50 Jahren angeboten werden</li> <li>die Tests sollten jährlich wiederholt werden</li> <li>Ausnahmen sowie Wiederholungen sollen leicht möglich sein (z.B. für Risikopatienten, vortherapierte Patienten usw).</li> </ul>
	<ul> <li>Folgediagnostik</li> <li>Bei der Anwendung von QUANTITATIVEN iFOBT Tests könnte man je nach Ergebnis in Verbindung mit der individuellen Vorbelastung des Patienten entweder einen weiteren iFOBT Test durchführen oder direkt eine Koloskopie einleiten.</li> <li>Bei der Anwendung von qualitativen iFOBT Tests müsste sofort die Koloskopie folgen.</li> </ul>
	Therapieeinleitung Gem. Leitlinien
MVZ Labor Prof. Enders und Kollegen	Das iFOBT-basierte Darmkrebsscreening sollte so organisiert sein, dass eine möglichst große Anzahl von Teilnehmern erreicht wird. Daher ist die Aufnahme des iFOBT-basierten Screenings in die allgemeine Vorsorge, angesiedelt beim für den Patienten zuständigen Primärarzt (Hausarzt, hausärztlicher Internist, Urologe, Gynäkologe), anzuraten. Die Untersuchung sollte ab dem 50. Lebensjahr bis zum 75. Lebensjahr zumindest zwei-jährlich, besser jährlich, erfolgen. Folgediagnostik eines positiven iFOBT sollte grundsätzlich eine hohe Koloskopie sein. Eine Therapie kann erst nach koloskopischer Abklärung des Befundes erfolgen.
Mast Diagnosti- ca GmbH	Ein FIT-basiertes Darmkrebsscreening sollte möglichst zentral organisiert sein, von der Einladung bis hin zur Auswertung und Monitoring, um beste Qualität, Standardisierung und Outcome zu erreichen.
DGVS	Die Organisation eines iFOBT-basierten Darmkrebsscreenings sollte sich an den Europäischen Leitlinien und der S3 Leitlinie Kolorektales Karzinom orientieren. (3, 5) Die persönliche Einladung zur Darmkrebsprävention aller Versicherten, wie sie bereits gesetzlich geplant ist, ist unverzichtbar. Ein iFOBT-basiertes Screening sollte ab dem 50. Lebensjahr, für Männer ab dem 45. Lebensjahr, jährlich oder in zweijährigem Turnus angeboten werden. Bei positivem Testergebnis sollte eine koloskopische Abklärung erfolgen.
Hitado GmbH	Neben den unter A und B genannten Aspekten gehören adäquate Qualitätsvorgaben zu den wichtigsten Effizienzdeterminanten eines Screening-Programms: "Die Früherkennungsprogramme benötigen ein transparentes System der Qualitätssicherung auf allen relevanten Ebenen einschließlich der Organisation, der Ergebnisse, der Algorithmen zum Umgang mit Befunden, der Dokumentation und der Erfolgskontrolle" [27]. Die hierbei an ein Darmkrebsscreening-Programm zu stellenden Qualitätsforderungen werden in den 'European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis' [9] umfassend, detailliert und abschließend dargelegt und sollten für die entsprechende Planung und Realisierung des Programms berücksichtigt werden (vgl. hierzu auch Kuipers et al, 2013, [28]). Außerdem sollte auf Erfahrungen aus bestehenden europäischen Screening-Programmen zurückgegriffen werden

#### Einschätzende(r) **Antwort** (vgl. auch E). Z.B. verwenden die zurzeit in Europa implementierten Screening-Programme ein zentralisiertes Einladungsverfahren [14]. Ein solches direktes Einladungsverfahren erhöht die Teilnahmerate im Vergleich zu einer Einladung über den Arzt deutlich [29] und sollte dementsprechend das Verfahren der Wahl sein. Gleichzeitig wird die Teilnahme auch durch begleitende Maßnahmen wie Informationsschreiben, telefonische Beratungsmöglichkeit oder eine direkte Empfehlung des Verfahrens durch den Hausarzt gesteigert. Hier bietet das vorzustellende Testsystem Sentinel FOB Gold® durch die Flexibilität des Auswerteverfahrens die Möglichkeit eines angepassten Programmdesigns und einer optimalen Ressourcennutzung (das versatile Probenentnahmesystem kann sowohl mit Kleingeräten in der Arztpraxis als auch mit laborbasierten Großanalysegeräten verschiedener Hersteller ausgewertet werden). Ein weiteres Beispiel für die Relevanz von Erfahrungserkenntnissen aus bereits realisierten Screening-Programmen ist die Frage einer möglichen Risikostratifizierung entsprechend der erhaltenen Testergebnisse [30]. Diese, ausschließlich durch Verwendung eines quantitativen Testverfahrens zu realisierende, Vorgehensweise ermöglicht u.a. eine Priorisierung der zu koloskopierenden Patientengruppe und damit eine Verbesserung des klinischen Ergebnisses resp. der Kosten-Nutzen-Relation. Ein quantitatives Testverfahren bietet außerdem den Vorteil mit einer populationsadaptierbaren Nachweisgrenze die gesamte Organisation und Effizienz des Screening-Programms optimierbar zu machen (z.B. über die bedarfsgerechte Anpassung der vorzuhaltenden Koloskopieressourcen). Die allgemein nur begrenzte Vorhersagbarkeit des Effekts verschiedener Akzeptanzkriterien erschwert eine generelle Empfehlung zur Organisation des Screening-Programms und der Umsetzung einzelner Kriterien [31]. Unter den zahlreichen und hier nur an einem Beispiel zu benennenden Organisationsaspekten die die Effizienz des Screening-Programms beeinflussen, ist vor allem eine entsprechende Informiertheit der Teilnehmer hervorzuheben: "Für die persönliche Entscheidung über die Teilnahme an einer Früherkennung müssen aktuelle, verständliche, unabhängige und individuell angepasste Informationen zur Verfügung stehen" [27]. World Endosco-C.1. Erreichen der Zielgruppe py Organization Zentraler Bestandteil eines organisierten Screenings ist eine persönliche (WEO) Colorec-Einladung der Anspruchsberechtigten. Darauf aufbauend wäre es mögtal Cancer lich, zusammen mit dieser Einladung die iFOBTs-Probenentnahmegefäße Screening (+ ggf. Rückumschlag zum Versand an Labor) direkt an die Anspruchsbe-Committee rechtigten zu schicken. Ein entsprechendes Vorgehen hat sich in Studien (WEO CRC SC aus den USA und Italien positiv auf die Teilnahmeraten ausgewirkt (22,23). Nachteilhaft bei dem Vorgehen ist, dass der Versand von iFOBTs an Personen, die nicht teilnehmen wollen, unnötige Kosten verursacht. Insofern wäre auch in Erwägung zu ziehen, mit der Einladung eine Postkarte zur Rückantwort beizulegen, mit der die Teilnahmewilligen die Zusendung des iFOBTs anfordern können. Dies würde Kosten sparen, aber ggf. im Vgl. zum Direktversand zu niedrigeren Teilnahmeraten führen. Wie bereits erwähnt erscheint das Beilegen eines Rückumschlags zur direkten Einsendung der Probe an das Labor aus verschiedenen Gründen vorteilhaft. Dies würde auch verhindern, dass Personen in strukturschwachen Gebieten benachteiligt sind, zumal es für sie ein größerer Aufwand wäre, die Probe zu der nächstgelegenen Arztpraxis zu bringen. C.2. Optimaler Testzeitpunkt Die derzeitige Empfehlung der S3-Leitlinien ist, dass bei Personen ohne

Einaak ät-assata(s)	Antwork
Einschätzende(r)	Antwort
	hereditäre Vorbelastung das Screening mit 50 Jahren beginnt (9). Eine Differenzierung der unteren Altersgrenze nach Geschlecht (d.h. ein früheres Einstiegsalter für Männer als für Frauen) wurde wiederholt diskutiert, zumal das Erkrankungsrisiko in den jeweiligen Altersgruppen bei Männern höher ist als bei den Frauen. Betrachtet man jedoch die Gesamtzahl an Lebensjahren, die durch das Screening zu gewinnen ist, muss letzterem jedoch die höhere Lebenserwartung der Frauen im Vgl. zu den Männern gegenübergestellt werden. Insofern wird in internationalen Expertengremien eine Geschlechter-Differenzierung beim empfohlenen Einstiegsalter nach wie vor kontrovers diskutiert.
	C.3. Testintervall  Die Frage nach dem Testintervall kann nicht unabhängig vom Schwellenwert erörtert werden. Es erscheint plausibel, dass man bei der Wahl eines niedrigeren Schwellenwertes (der mit einer höheren Erkennungsrate einhergeht) ein längeres Screening-Intervall wählt, um zu verhindern, dass die kumulative FPR inakzeptabel wird. Gleichzeitig würde man bei der Wahl eines höheren Schwellenwertes (der mit einer niedrigeren Erkennungsrate einhergeht) auf ein kürzeres Intervall zurückgreifen, um einer zu hohen Rate an Intervallkarzinomen entgegenzuwirken. Da es beim gFOBT diese Flexibilität hinsichtlich des Schwellenwertes nicht gab, basieren die RCTs, die den mortalitätssenkenden Effekt des gFOBT zeigten, ausschließlich auf Screening-Intervallen von 2 Jahren bzw. die Studie aus Minnesota hat auch ein Intervall von einem Jahr untersucht. Insofern erscheint es nicht adäquat bzw. den neuen Möglichkeiten des iFOBT nicht gerecht zu werden, wenn man mit Verweis auf diese Studien ausschließlich ein Intervall von z.B. einem Jahr in Betracht zieht. Die Option, einen hohen Schwellenwert in Kombination mit einem Screening-Intervall von einem Jahr ist in Anbetracht des organisatorischen Aufwands (zahlreiche Screening-Runden) und auch unter Berücksichtigung der Materialkosten erwartungsgemäß nicht die vorteilhafteste. Kosten-Effektivitätsschätzungen zu verschiedenen Schwellenwerten basierend auf den Ergebnissen einer diagnostischen Querschnittsstudie aus den Niederlanden legten nahe, dass ein Schwellenwert von 10µg/g Stuhl (entsprechend 50ng/ml) – dies entspricht bei dem verwendeten Test eine Sensitivität für KRK von ~88%, für fortgeschrittenen Adenome von etwa 35% und einer Spezifität von 93%) - vorteilhafter ist als höhere Schwellenwerte. Die Variation des Intervalls ergab zwar erwartungsgemäß am meisten gewonnenen Lebensjahre für das 1-Jahres-Intervall, doch waren für das 1-Jahres-Intervall, doch waren für das 1-Jahres-Intervall, doch waren für das 1-Jahres-Intervall auch die inkrementellen Kosten pro gewonnenen Le

Einschätzende(r)	Antwort
	C.4. Folgediagnostik Fällt der Test auf Blut im Stuhl positiv aus, so ist es wichtig, auf die Notwendigkeit einer diagnostischen Abklärung durch eine Koloskopie hinzuweisen und die tatsächliche Inanspruchnahme der Koloskopie nachzuverfolgen. Studien haben gezeigt, dass andernfalls bei einem erheblichen Teil der positiv Getesteten keine diagnostische Abklärung erfolgt (26,27). Insofern sollte die Nachverfolgung und Abklärung positiver Befunde als integrativer Bestandteil des Screening-Programms betrachtet werden und bei der Konzipierung entsprechender Informationsflüsse (Labor → Arzt bzw. Patient; Koloskopie → Arzt bzw. Screening-Datenbank) berücksichtigt werden. Ein Rückfluss der Information zu durchgeführten Abklärungs-Koloskopien in das Screening-Programm ist insofern wünschenswert, als es ermöglicht, die Rate der auffälligen Befunde, die tatsächlich abgeklärt werden, als wichtigen Qualitätsparameter des Programms zu erheben.
CARE diagnostica	Ausgehend von den Erfahrungen beim Brustkrebsscreening ist eine schriftliche Einladung der Berechtigten zur Darmspiegelung sinnvoll. Studien zeigen eine Verdoppelung der Teilnehmerrate bei diesem Vorgehen. Allerdings bleibt ein hoher Anteil von Menschen der trotz guter Aufklärung für die Koloskopie nicht zu gewinnen ist. Diesem Personenkreis sollte unbedingt auch bei der Einladung die Alternative iFOBT angeboten werden. Nach unseren bisherigen Erfahrungen beim Einladungsverfahren zeigen zusätzlich 20% in dieser Gruppe die Bereitschaft, einen iFOBT durchzuführen.

# b. Welche Qualitätsvorgaben (z. B. fachlich/personell/apparativ, Durchführung, Dokumentation und Evaluation, Bewertung der Ergebnisqualität) halten Sie für ein iFOBT-basiertes Darmkrebsscreening für erforderlich?

Einschätzende(r)	Antwort
DKFZ, Netzwerk gegen Darmkrebs, Felix Burda Stiftung, Stiftung LebensBlicke	Die im Krebsfrüherkennungs- und –registergesetz (KFRG) geforderte informierte Entscheidung setzt Ärztliche Erfahrungen im Shared Decision Making voraus, die durch qualifizierte Fortbildung nachgewiesen werden sollte. Die zur Darmkrebsfrüherkennung zugelassenen iFOBT müssen einer Qualitätssicherung für Zulassung und Fortbestehen der Eignung zum Einsatz in der DFE hinsichtlich der geforderten Testkriterien Sensitivität, Spezifität, positive Likelihood Ratio und Cut Off Wert unterzogen werden. Die Testhersteller müssen für geeignete Verfahren des Transportes und Testdurchführung Sorge tragen. Eine kontinuierliche, routinemäßige Qualitätssicherung ist unerlässlich und im KFRG explizit gefordert. Eine Mindestvoraussetzung und zugleich eine einzigartige Chance für eine sehr effiziente Qualitätssicherung der eingesetzten iFOBT ist die routinemäßige Dokumentation der eingesetzten iFOBTs und deren Ergebnis, sowie die Dokumentation der aufgrund eines positiven iFOBT durchgeführten Koloskopien, die jeweils Voraussetzung für die Abrechnung sein sollten. Letztere müsste analog der Dokumentation der Früherkennungs-Koloskopien erfolgen und als zusätzlich Information die Angabe des iFOBT enthalten, aufgrund dessen die Koloskopie durchgeführt wurde. Wie in einer in 2014 im Deutschen Ärzteblatt veröffentlichten Arbeit dargelegt (14), würde eine solche Dokumentation für sich genommen durch den Vergleich mit den Ergebnissen der Früherkennungs-Koloskopie bereits ein sehr effizientes kontinuierliches Monitoring des positiven prädiktiven Werts sowie der positiven Likelihood Ratio,

Einschätzende(r)	Antwort
	eines Gesamtmaßes der Testgüte der iFOBT, ermöglichen. In Kombination mit der Dokumentation der eingesetzten iFOBT und deren Ergebnis wäre ein sehr effizientes kontinuierliches umfassendes Monitoring der Ergebnisqualität (einschl. Monitoring der Positivitätsrate, Sensitivität und Spezifität) der eingesetzten Tests sowie der Abklärungsrate positiver Befunde möglich. Die Ergebnisse dieses Monitorings sollten in regelmäßigen Abständen (mindestens alle 12 Monate) veröffentlicht werden.
Stiftung LebensBlicke	sh. vorherige Frage
Orion Diagnostica Oy	<ul> <li>Qualität</li> <li>Testmethode, Auswertung und Validität sollte (Groß-)Laborqualität haben.</li> <li>Die Testauswertung soll auch für Personal ohne Laborerfahrung durchführbar sein. Dadurch ist die Testung in jeder Arztpraxis valide und sicher möglich, die Akzeptanz und Teilnahme kann durch den persönlichen Arzt-Patienten-Kontakt erhöht werden</li> <li>Handhabung einfach, sicher und hygienisch (kein Weiterverarbeiten der Probe, kein Kontakt mit der Probe, klare Vorgehensweise unter Ausschluss möglicher Anwenderfehler z.B. durch Bedienerführung auf dem Bildschirm des Auswert-Gerätes)</li> <li>Apparate, die multifunktional in der Arztpraxis einsetzbar sind und weitere Testparameter ermöglichen (z.B. Entzündungswerte)</li> <li>Automatische Speicherfunktion für Ergebnisse und Patienten- sowie Bedienerdaten</li> <li>Regelmäßige Kontrollmessungen inkl. automatischer Dokumentation</li> <li>Methodenvergleich muss möglich sein, d.h. Ergebnisse sollten sich auf die reine Probenmenge (ohne Dilatation) beziehen</li> <li>Der Arzt sollte das Testergebnis in Laborqualität und quantitativ erhalten, damit sowohl leitliniengerecht als auch patientenindividuell über Folgediagnostik und Therapie entschieden werden kann</li> </ul>
MVZ Labor Prof. Enders und Kollegen	Fachliche Vorgaben: Qualitative iFOBTs können durch jeden approbierten Arzt bzw. geschulte Helferinnen und geschulte Laien abgelesen werden. Quantitative iFOBTs sollten durch ein medizinisches Labor durchgeführt werden, es sei denn, der Testhersteller stellt ein System zur Verfügung, welches auch von einer geschulten Arzthelferin sicher bedient werden kann. Für quantitative iFOBTs ist die tägliche Durchführung von Qualitätskontrollen in zwei Wertebereichen (typischerweise Negativ- und Positiv-Kontrolle) zu fordern. Außerdem muss die durchführende Stelle zur regelmäßigen Teilnahme an Ringversuchen verpflichtet werden.
Mast Diagnostica GmbH	Die Expert Working Group "FIT for Screening" der WEO hat eine detaillierte Liste mit Kriterien und Vorschlägen für interne Qualitätskontrollen (IQC) sowie für externe Qualitätsbewertungen (EQA) erarbeitet, um eine gleichbleibende Qualität der Screening-Programme zu ermöglichen (37). Interne Qualitätskontrollen dienen der kontinuierlichen Kontrolle der analytischen Eigenschaften, z.B. um Unterschiede in Reagenzien-Chargen festzustellen. Unter anderem sollte jedes FIT-Ergebnis mit internen Qualitätskontrollen verbunden sein, die IQC sollten sowohl bei qualitativen als auch bei quantitativen FIT (mit mehreren Replikaten) erfolgen. Für quantitative FIT trifft dieses bereits in der Praxis zu, eine Umsetzung bei der

Einschätzende(r)	Antwort
	Analyse qualitativer Tests in der Routine in zahlreichen Arztpraxen erscheint zum einen schwieriger und wird mit deutlich höheren Kosten dieser Tests verbunden sein (sowohl Arbeitsaufwand als auch Kosten für Kontrollmaterial). Damit allein wird sich vermutlich der Preisunterschied zwischen qualitativen und quantitativen Tests ausgleichen. Ferner sollten alle Ergebnisse der IQC-Analyse dokumentiert werden. Die Etablierung einer externen Qualitätsbewertungen (EQA/ "Ringversuche") muss angestrebt werden, dieses ist momentan aus mehreren Gründen noch nicht möglich (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). Ein direkter Vergleich der unterschiedlichen FIT-Produkte ist damit schwierig, auch aus diesem Grund wird in anderen Ländern (z.B. Niederlande, Frankreich, Schottland) jeweils nur zentral mit einem FIT-Test gearbeitet, dessen Eigenschaften vorher evaluiert wurden.  Die Auswertung der FIT-Tests sollte im Rahmen eines nationales Screening-Programms höchsten Qualitätsansprüchen entsprechen und daher nur in akkreditierten medizinischen Laboratorien (gemäß DIN EN ISO 15189) erfolgen, oder in akkreditierten medizinischen Einrichtungen / Stationen / Arzt-Praxen, die den Qualitätsanforderungen für POCT-Testung gemäß DIN EN ISO 22870 entsprechen.
DGVS	Zur Qualitätssicherung sollten sowohl eine Dokumentation der Ergebnisse aller eingesetzten iFOBTs (auch Art des Testverfahrens ) als auch eine Dokumentation positiver Testergebnisse im Rahmen der Folgekoloskopie (iFOBT-Befunddokumentation im Koloskopiebogen) erfolgen. Die Ergebnisse dieses Monitorings sollten in regelmäßigen Abständen veröffentlicht werden.
BeckmanCoulter Marketing Ma- nager	Um dem Praxisalltag Rechnung zu tragen, sollte die Probennahme für den Patienten einfach durchzuführen sein. Dem Probenröhrchen sollte eine gut verständliche Anleitung beiliegen, so dass keine oder nur eine kurze Einweisung des Patienten in der Arztpraxis notwendig ist. Für den Test sollten Qualitätskontrollen zur Verfügung stehen, um die Ergebnisqualität bei der automatisierten Testdurchführung unter Routinebedingungen kontrollieren zu können. Der Test sollte alle Hb-Varianten erfassen.
BeckmanCoulter PrimaryCare	Ob gFOBT oder iFOBT, für jeden Test auf Blut im Stuhl gilt: Die persönliche Empfehlung des vertrauten Arztes bzw. der Ärztin gibt mit Sicherheit die größte Motivation für die Teilnahme der Zielgruppen am Screening. Dazu müsste jedoch Arzt oder Ärztin vom Nutzen für ihre Patienten/innen überzeugt sein und der ärztliche Aufwand nach ihrer Einschätzung angemessen honoriert werden. Seit 2002 wird in der für den Arzt vorgegebenen Information an die Patienten zur Darmkrebsfrüherkennung die Darmspiegelung als Screeningmaßnahme gegenüber dem FOBT derart bevorzugt empfohlen, dass die ungeliebte Koloskopie zwar trotzdem nur selten akzeptiert wird, sich gleichzeitig aber die Zahl der jährlichen Untersuchungen auf Blut im Stuhl auf etwa 4 Millionen Personen halbiert hat. Damit hat sich die CRC-Screeningsituation in Deutschland verschlechtert. Wie wichtig dem Arzt auch das angebotene Honorar ist, zeigt sich in der wachsenden Bereitschaft – trotz zunehmend kritischer Kommentare in den Medien – jegliche Art von neuen Tests, die ohne Nachweis von Evidenz zur Darmkrebsfrüherkennung beworben werden, als IGe-Leistung zu Lasten der Patienten einzusetzen.

Einschätzende(r)	Antwort
	Solange die persönliche Aufforderung zur Screeningteilnahme in den Händen der Ärzte liegt, oder der Patient selbst aktiv werden muss, macht nur das jährliche Testintervall Sinn, schon weil man keine 2-Jahreskalender benutzt, um sich den nächsten Termin vorzumerken. Der 1-Jahresabstand ist auch deshalb sinnvoller, da die "sojourn time" des CRC aufgrund der Studien als 2,1 Jahre errechnet wurde.  Welche individuelle Folgediagnostik für den Patienten die richtige ist, und wann ggf. welche Therapie einzuleiten ist, liegt in der Verantwortung des betreuenden Arztes.  (Lit: Gyrd-Hansen D, Søgaard J, Kronborg O, Analysis of Screening Data: Colorectal Cancer, International J of Epidemiology 1997; 26: 1172-1181)
World Endosco- py Organization (WEO) Colorec- tal Cancer Screening Committee (WEO CRC SC	Wie bereits ausführlich erläutert, wird die ausschließliche Verwendung von quantitativen iFOBTs als eine Grundvoraussetzung betrachtet, um den Qualitätsvorgaben des KFRG gerecht zu werden. Wie ebenfalls bereits erläutert, erscheint es sinnvoll, dass man Labors speziell für das Screening-Programm einrichtet, die in ihrer technischen und apparativen Ausstattung und hinsichtlich der Analyse und Ergebnisdokumentation, – verarbeitung und –weiterleitung optimal auf die Qualitätsvorgaben und Abläufe des organisierten Screenings eingestellt sind. Eine zentrale Dokumentation der Testergebnisse (zusammen mit dem jeweiligen Produktnamen) und eine Dokumentation der zur Abklärung positiver Testergebnisse durchgeführten Koloskopien*, sowie eine Verknüpfbarkeit beider Informationen ist mit Sicherheit als wünschenswert zu betrachten und ermöglicht es z.B., die Rate der auffälligen Befunde, die tatsächlich abgeklärt werden, als wichtigen Qualitätsparameter des Programms zu erheben. Eine längsschnittliche Dokumentation der Testergebnisse wird es ermöglichen, die wiederholten (längsschnittlichen) Teilnahmeraten zu untersuchen, was auch ein wichtiger Qualitätsparameter ist. Zwar lassen sich aus den zur Dokumentation vorgeschlagenen Informationen klinische Prozessparameter für die einzelnen Tests unmittelbar ermitteln (s. Positivitätsrate, Erkennungsrate, positiv prädiktiver Wert), doch wie bereits erwähnt und im <b>Anhang 1</b> (Anm. GF: hier Anlage 3) ausführlich erläutert, sind diese Prozessparameter nicht eindeutig interpretierbar und ermöglichen es deshalb nicht, stichhaltige Argumente zu liefern, dass ein Test nicht die diagnostische Güte hat, die er haben soll, bzw. (bei qualitativen iFOBTs relevant) nicht den (klinischen) Schwellenwert hat, den er haben soll.
	Insofern ist es wichtig,  I) strikte Zulassungsvoraussetzungen zu definieren, damit nur Testverfahren in das Programm kommen, die die derzeit für iFOBTs bestmögliche diagnostischen Güte aufweisen und für die klinisch nachgewiesen ist, dass der Schwellenwert den Vorgaben des Programms entspricht.  II) nur Tests auszuwählen, deren Qualität nach Zulassung bestmöglich kontrollierbar ist, d.h. so wenig wie möglich vom Hersteller abhängt. Dies trifft, wie bereits mehrfach erläutert, ausschließlich für quantitative iFOBTs zu, zumal bei den qualitativen iFOBTs eine für das Programm zentrale Eigenschaft, nämlich der Schwellenwert, in den Händen des Herstellers liegt und durch klinische Prozessparameter nicht zuverlässig zu kontrollieren ist.

Einschätzende(r)	Antwort
	Bzgl. I) Zwar wäre es eine mögliche Forderung, dass jeder Hersteller eines quantitativen iFOBTs, der eine Zulassung zum Programm beantragt, eine eigene diagnostische Studie mit den Endpunkten Sensitivität für KRK / Sensitivität für fortgeschrittene Adenome und Spezifität durchführt, dies wäre aber mit Sicherheit nicht das effizienteste Vorgehen. Effizienter und zeitnäher durchführbar wäre es, zunächst einen Referenztest zu definieren. Dies könnte der quantitative iFOBT sein, der bisher in der Literatur am meisten untersucht wurde (nicht nur im Hinblick auf diagnostische Güte, sondern auch im Hinblick auf Stabilitätsfragen, Intervall, etc.) und für den in den randomisierten Vergleichen mit dem gFOBT eine Überlegenheit hinsichtlich diagnostischer Güte und Teilnahmeraten gezeigt wurde.* Dies würde nicht bedeuten, dass dieser Test dauerhaft der Referenztest sein muss. Der Start mit einem Referenztest würde es aber ermöglichen, andere quantitative iFOBTs nach dem Konzept der relativen diagnostischen Wertigkeit effizient zu evaluieren. Das entsprechende Konzept wurde von Pepe et al. beschrieben (28) und die Methode wird derzeit auch in einer niederländischen Studie für den Vergleich zweier quantitativen iFOBTs eingesetzt bzw. wurde auch schon bei anderen Screening-Verfahren (z.B. Zervixkarzinom-Screening) eingesetzt. Mit dem Verfahren wird umgangen, dass bei allen Getesteten (d.h. bei positiv Getesteten und bei negativ Getesteten) eine diagnostische Abklärung durchgeführt werden muss.
	Konkret würde dies bedeuten, dass in einem definierten Kollektiv alle Teilnehmer sowohl Test A (Referenztest) und Test B durchführen. Alle Teilnehmer, die entweder mit Test A oder mit Test B <b>positiv</b> testen, sollten sich einer Abklärungskoloskopie unterziehen. Aus den Ergebnissen lässt sich die relative Sensitivität und die relative Spezifität von Test A im Vergleich zu Test B ermitteln und damit herausfinden, ob die Tests hinsichtlich diagnostischer Güte gleichwertig sind. Sinnvoll ist es, dass Test B mit einem vergleichsweise niedrigen Schwellenwert in die Studie geht. Dann kann unmittelbar aus den Ergebnissen abgeleitet werden, bei welchem Schwellenwert sich die Tests genau entsprechen. Dies ist insofern erwähnenswert, als der Schwellenwert von einem Test nicht unmittelbar auf einen anderen Test zu übertragen ist (s. Erfahrungen in den Niederlanden mit OC Sensa und FOB Gold). Verändert der Hersteller nach Zulassung irgendwelche Eigenschaften an dem Produkt, die bzgl. (klinischem) Schwellenwert relevant sein könnten (z.B. Puffervolumen, Pufferzusammensetzung, Probenentnahmegefäß), muss er dies anmelden und erneut eine entsprechende Studie zur relativen Sensitivität und Spezifität durchführen, um den Schwellenwert im Labor wieder adäquat einzustellen, der dann dauerhaft verwendet wird. Mit diesem Verfahren wird die Kontrolle des (klinischen) Schwellenwertes und der diagnostischen Güte durch das Programm bestmöglich sichergestellt.
	Die Fallzahlberechnung für die Studie, die als Zulassungsvoraussetzung bzw. Fortsetzung der Zulassung (nach Veränderungen am Produkt) vorgeschlagen ist, würde sich nach der maximal akzeptablen Abweichung vom Referenztest richten. Dies könnte beispielsweise sein, dass man bei der <b>relativen</b> Sensitivität eine Abweichung von max. 10% akzeptiert (was absolut betrachtet deutlich weniger ist, nämlich würde dies bei einer Sensitivität von 25% für fortgeschrittenen Adenome einer absoluten Abweichung von 2,5% entsprechen). Sinnvoll in Sinne der Machbarkeit scheint außerdem, dass man sich bei der Studie auf den Endpunkt "Sensitivität

Einschätzende(r)	Antwort
	für fortgeschrittene Adenome" beschränkt. Der Endpunkt "Sensitivität für KRK" würde sehr große Fallzahlen erfordern. Bisher gibt es keinen plausiblen Grund, warum man vermuten sollte, dass zwei Tests, die bzgl. der Erkennung von fortgeschrittenen Adenomen gleichwertig sind, nicht auch bzgl. der Erkennung von KRK gleichwertig sind. Für beide Läsionen ist das Testprinzip der Nachweis von Hämoglobin im Stuhl. Bei KRK ist der gemessene Hämoglobin-Wert i.d.R. höher als bei fortgeschrittenen Adenomen – insofern sollten sich zwei Tests, die sich gleichermaßen für fortgeschrittene Adenome eignen, auch gleichermaßen für KRK eignen.
	Wenn mehrere (quantitative) iFOBTs eine Zulassung haben, könnte man es so handhaben, dass die einladende Stelle beim Versand der Probensammelgefäße jeweils zufällig einen der zugelassenen Tests auswählt. So sollten alle zugelassenen Tests jeweils gleichermaßen zum Zug kommen.
	* Während für den genannten Test in allen publizierten Studien ähnliche Testcharakteristika bei gleichem Schwellenwert berichtet wurden, weicht in einer deutschen Studie dieser Schwellenwert etwas ab, bzw. die gleiche Sensitivität/Spezifität wird für einen niedrigeren Schwellenwert beschrieben (4). Dies ist darauf zurückzuführen, dass in der dt. Studie die Proben nicht gemäß Herstellerangaben in einem mit Puffer gefüllten Probengefäß gesammelt wurden und außerdem Einfrier-Auftauzyklen unterzogen wurden. Dies hat vermutlich zu einem Hämoblobin-Abbau geführt und erklärt wahrscheinlich die insgesamt niedrigeren Hämoglobin-Spiegel (und damit auch den niedrigeren Schwellenwert).
CARE diagnos- tica	Bei erstmaliger Zulassung sollte der Hersteller Erfüllung der Qualitätskriterien durch mindestens 2 Studien mit definierten Mindest-Testteilnehmern nachweisen können (Screeening Population).

#### Einschätzung der Wirtschaftlichkeit D

## a. Wie hoch sind die Kosten der von Ihnen genannten iFOBT pro Untersuchung und im Vergleich zum gFOBT?

Einschätzende(r)	Antwort		
Stiftung LebensBlicke	Der präventive g-FOBT( EBM 01734) wird mit 2,45 € vergütet. Der Einkaufspreis liegt unter 1€ Für den i-FOBT liegen die Einkaufspreise je nach Hersteller und Umfang des Stuhlentnahmesets zwischen 2-4€. Eine Laborgebühr für die Analyse ist im EBM noch festzulegen. In dem Modellversuch der KV-Bayern und der Barmer/GEK Ersatzkasse werden in Bayern für das i-FOBT-Screening 16 € (EMB-Ziffer 97734) vergütet . Die endgültige EBM-Vergütung für den i-FOBT (qualitative Tests) könnte sich voraussichtlich bei 10 € bewegen. Die gesamten Stuhl-Testkosten würden sich- bei gleichbleibender Teilnehmerzahl auf ca. 40,1 Mio € p.a. vervierfachen.		
Orion Diagnos-	Kosten pro Untersuchung	1	
tica Oy			mler und Stuhlfänger < 4€
	Zu den weiteren Fragestellungen der Wirtschaftlichkeit haben wir eine ausführliche Analyse in der Anlage beigefügt  iFOB gFOB		
	Testkosten	3-4€	Ca. 0,5-1 €
	Vergütung	10-16€	1,45 €
ca GmbH	brauchsmaterialien. Mom auf dem Markt, der OC-S zität von 88 Tests/h sowieiner Kapazität von 280 Probenröhrchen müssen stellt werden, es ist keine der Probenröhrchen erforeinen im Analyser integrinisse direkt an eine Labonur eine minimale "Hands Ein direkter Kontakt des dem als potentiell infektiö	Bensor Illautomatisiertes quantit C-Sensor-Auto3-Prober die Entnahme und Tran ein vollautomatisiertes wie die dafür erforderlich entan sind zwei verschi ensor io für kleineren D e der OC-Sensor DIANA Tests/h. Die Analyse erforur in die vorgesehene ermanuelle Probenvorbe rderlich, die verschieder erten Barcodereader erforsoftware (LIMS) übertra ersoftware (LIMS) übertra ersonals sowie andere es geltenden Untersuchund somit auch die Wahrs ukalkulation beinhaltet so röhrchen (einzeln konfel erg-Teilnehmer) sowie de erklusive aller empfohlen	tatives FIT-System. Es pröhrchen mit stabilisiensport der Stuhlproben. Analysengerät für die nen Reagenzien und Veriedene Analysengeräte burchsatz mit einer Kapa-A für hohen Durchsatz mit olgt vollautomatisch, die n Gerätehalterungen gereitung oder ein Öffnen nen Proben können über fasst und ggf. die Ergebagen werden. Es ist somit er Hygiene erforderlich. Er Laborgegenstände mit ungsmaterial Stuhl ist auf scheinlichkeit eines Infektowohl die Kosten für die ktioniert, inklusive Testlie Bereitstellung eines erlichen Reagenzien und nen täglichen QC-

Einschätzende(r)	Antwort
	ten enthalten. Die Kosten einer solch vollautomatisierten Lösung sind sehr stark vom Testvolumen und der Auslastung des Analysengerätes abhängig, eine höhere Auslastung pro Analysengerät bedeutet zum einen niedrigere Gerätekosten pro Test sowie niedrigere Kosten für Kontrollen/QC etc. Deshalb werden die Kosten für zwei unterschiedliche Screening- Modelle (Modell A – "dezentrale" Testung mit niedriger Probenanzahl und Auslastung des Analysengerätes sowie Modell B – "zentrale" Testung mit höherer Probenanzahl und Auslastung eines Analysengerätes) kalkuliert:
	Modell A: "Dezentrale" Auswertung in vielen verschiedenen (Privat-) Laboratorien. Annahme: Pro Analysengerät (OC-Sensor io) werden 10.000 Proben/Jahr analysiert. Dies entspricht bei 5 Messtagen pro Woche einer durchschnittlichen Probenanzahl von 39 Proben/Tag und Gerät (Geräte-Auslastung /Analysezeit = 0,44 h /Tag) Kalkulierter Preis: 3,62 Euro/Test
	Modell B: "Zentrale" Auswertung in größeren Laboratorien/Screeningzentren: Annahme: Pro Analysengerät (OC-Sensor DIANA) werden 200.000 Proben/Jahr analysiert. Die entspricht bei 5 Messtagen pro Woche einer durchschnittlichen Probenanzahl von 770 Proben /Tag und Gerät (Geräte-Auslastung/ Analysezeit = 2,7 h/Tag) Kalkulierter Pries: 2,45 Euro/Test
DGVS	Die Kosten der iFOBT pro Untersuchung liegen nur wenig über den Kosten der gFOBT. Durch die gesetzlich geplante, gezielte persönliche Einladung sind höheren Teilnahmeraten und zunächst höhere Gesamtkosten zu erwarten, die durch Einsparungen der Behandlungs- und Folgekosten von Darmkrebs kompensiert werden können. (6)
BeckmanCoulter Marketing Manager	Die Kosten des iFOBT werden die Kosten des gFOBT übersteigen. Dafür ist eine automatisierte Abarbeitung der Proben im Routinelabor möglich. Dadurch kann eine höhere Kosteneffizienz als bei der manuellen Abarbeitung des gFOBT erreicht werden.
Hitado GmbH	Die vollumfängliche Einschätzung der Wirtschaftlichkeit eines einzelnen Testverfahrens innerhalb eines Screening-Programms ist prospektiv ohne detaillierte Kenntnisse der Voraussetzungen, der Organisation, der Struktur und der Durchführung des Programms nicht möglich. Gleichwohl liegt eine ausreichende Anzahl wissenschaftlicher Publikationen zu verschiedenen hier relevanten Aspekten vor, die eine Abschätzung des Verhältnisses zwischen gFOBT- bzw. iFOBT-basierten Programmen ermöglichen.  Grundsätzlich ist eine Kostenvorhersage bzw. die daraus abzuleitende Kosten-Nutzen-Abschätzung sehr komplex und hängt von vielen verschiedenen Parametern ab, die sich z.T. erst aus dem Design des Screening-Programms selbst ergeben [32]. Eine Reihe vergleichender Studien stellt für den iFOBT im Vergleich zum gFOBT eine bessere Kosten-Nutzen-Relation fest und z.T. auch eine bessere klinische Effizienz [33,
	34, 35] (s. auch Übersichten in [38, 39, 40]). Demgegenüber berichten Lansdorp-Vogelaar et al, 2011, über eine weitestgehende Äquivalenz zwischen den Testverfahren [32]. In einer sehr umfangreichen Übersichtsarbeit von Soares-Weiser et al, 2007, werden sowohl Studien, die für die bessere Kosten-Effizienz des iFOBT, als auch solche, die im gleichen

Einschätzende(r)	Antwort
	Sinne für den gFOBT sprechen genannt, wobei die diagnostische Güte des jeweiligen Verfahrens als entscheidender Faktor gilt [36]. Eine französische Studie identifiziert den iFOBT als das Verfahren mit dem günstigsten Verhältnis von Kosten zu gewonnenen Lebensjahren, gefolgt von der Sigmoidoskopie und der Koloskopie [37]. Grundsätzlich gilt, dass auch ein initial weniger kostengünstiges Verfahren in der endgültigen und vollständigen Gesamtanalyse des Screening-Programms die beste Kosten-Nutzen-Relation haben kann: eine detaillierte niederländische Studie klassifiziert ein laborbasiertes quantitatives iFOBT-Verfahren trotz der anfänglich initial höheren Aufwendungen als letztlich kosteneffizienter [34].
World Endosco- py Organization (WEO) Colorec- tal Cancer Screening Committee (WEO CRC SC)	Basierend auf Erfahrung aus den Niederlanden ist davon auszugehen, dass für quantitative iFOBTs bei großflächigem Einsatz die Kosten pro Untersuchung unter 5 Euro liegen, d.h. sie liegen nicht wesentlich höher bzw. sind ähnlich wie die bisherigen Kosten des gFOBT. Wie unten beschrieben sind den etwaigen Mehrkosten des iFOBT im Vgl. zum gFOBT die gleichzeitig höheren Einsparungen an Therapiekosten gegenüberzustellen.  Für qualitative iFOBTs werden für jede Untersuchung einzelne Testkassetten zur Auswertung benötigt und es ist Personal zur Auswertung und Ergebnisdokumentation erforderlich. Hingegen werden quantitative iFOBTs im Hochdurchsatzverfahren in einem Labor automatisiert ausgewertet und auch die Ergebnisdokumentation erfolgt automatisiert (s. z.B. System in den Niederlanden). Insofern ist davon auszugehen, dass qualitative iFOBTs bei großflächigem Einsatz (d.h. bei Einsatz in einem Screening-Programm) mit höheren Kosten einhergehen als quantitative iFOBTs.
CARE diagnos- tica	Der Testpreis von gFOBT liegt bei ca. 1 €, beim iFOBT bei 3 €.

b. Wie hoch schätzen Sie die Gesamtkosten pro Jahr in Deutschland bei einem iFOBT-basierten Darmkrebsscreening im Vergleich zum gFOBT-basierten Darmkrebsscreening (Kosten/Nutzen-Abwägung für die Gesamtheit der Versicherten)?

Einschätzende(r)	Antwort
DKFZ, Netz- werk gegen Darmkrebs, Felix Burda Stiftung, Stif- tung Lebens- blicke	Bei routinemäßigem Einsatz in gleichem oder höherem zahlenmäßigem Umfang sollten die Kosten der iFOBT pro Untersuchung nicht wesentlich über den derzeitigen Kosten der gFOBT liegen. Entsprechend sollten auch die Gesamtkosten pro Jahr für die Gesamtheit der Versicherten nicht wesentlich höher sein. Bei gezielter persönlicher Einladung ist mit höheren Teilnahmeraten, die ja dringend wünschenswert sind, und damit natürlich auch zunächst mit höheren Gesamtkosten zu rechnen. Kosten-Nutzen Abwägungen unter Berücksichtigung der eingesparten Folge-Kosten zeigen aber eine höhere Kosten-Effektivität der iFOBT gegenüber den herkömmlichen gFOBT selbst im Falle deutlich höherer Kosten der iFOBT. Längerfristig ist damit zu rechnen, dass die Kosten des Darmkrebsscreenings durch Einsparungen der Behandlungs- und Folgekosten von Darmkrebs mehr als kompensiert werden (15).
Stiftung Le- bensBlicke	Auf der Basis einer jährlichen Teilnehmerpopulation von 4,1Mio. (gegenwärtige Zahl abgerechneter präventiver Stuhltests) lassen sich Wirtschaftlichkeitsschätzungen durchführen (siehe Anlage 1).

Einschätzende(r)	Antwort			
	Die Positivitätsrate der i-FOBT ist deutlich höher als die der g-FOBT(4,5%). Die i-FOBT Positivitätsrate ist abhängig von der Spezifität der Tests. Bei einer Spezifitätsanforderung größer 90% liegt sie im Bereich 8,15%. Bezieht man auch die gängigen auf dem Markt befindlichen Tests mit Spezifitäten unter 90% ein, liegt die Positivitätsrate mit 23,7% deutlich höher. Dies hätte Auswirkungen auf den Umfang der Folgekoloskopien. Ein positives Testergebnis erfordert eine Abklärung der Ursachen durch eine Folgekoloskopie. Dies führt zu einem Anstieg der (kurativen) Folgekoloskopien auf 334.150 statt 184.500 jährlich bei der günstigeren Alternativschätzung (2). Die erforderlichen Folgekoloskopien -bewertet mit 175,06 € (EBM 13421)-plus i-FOBT Stuhltestkosten ergeben ca. 98 Mio. € pro Jahr. Die Kosten sind damit bei der günstigeren Alternativschätzung (2) ca. doppelt so hoch wie beim g-FOBT. Dem steht aber- wegen der höheren Sensitivität (26,15%) bei der Zielläsion fortgeschrittene Adenome des i-FOBT auch eine zwei- bis dreifach höhere Detektion der fortgeschrittenen Adenome gegenüber. (Ob sich der Durchschnitt der Sensitivität von 46,9% bei Zulassung aller Produkte bei der Alternativschätzung (1) erreichen lässt, müssen die Produkte erst noch nachweisen, wenn eine Spezifität von 90% gefordert wird)			
Orion Diag-	Ausführliche Berechr	nungen in der <u>Anlac</u>	<u>e 2</u>	
nostica Oy		Verkaufte Tests	Zu Materialkosten	Zu Vergütungsziffer
ļ	gFOB	Ca. 5 Mio	2,5-5 Mio €	7,25 Mio €
ļ	geswitched auf iFOB	Siehe oben	15-20 Mio €	50-80 Mio €
Mast Diagnostica GmbH	<ul> <li>Hersteller-Perspekt</li> <li>FIT-Screenings (s gFOBTScreening rechnen.</li> <li>Aufgrund der bes nach gewählter C Tests erhöhen, w skopien zur Abklä in erhöhten Kolos</li> <li>Arbeitszeitkosten Test. Eine vollaut gegeben ist, redu über einer manue (gFOBT/FIT).</li> <li>Kosten für Logisti zentrale Datenerf</li> </ul>	einem gFOBT-bas Test erhoben werd erücksichtigt werde tive nicht alle exal siehe oben) weise gs auf, deshalb ist esseren Sensitivität cut-off-Konzentrat velches wiederum ärung positiver Te skopie-Kosten res a / Personalkosten tomatisierte Analy uziert deutlich die ellen / visuellen Au ik, Organisation, F fassung und Ausw ganisierten nationa	ierten Screening den, sondern es men, die allerdings akt ermittelt werden en eine höhere Tei mit einer höheren der FIT im Vergle ion) wird sich die Feine Erhöhung de st-Ergebnisse zur ultiert. für die Analyse ur se, wie sie bei viel erforderlichen Arbeuswertung qualitatiert.  Probentransport (Pvertung, Monitoring	lürfen nicht nur die nüssen auch noch an dieser Stelle aus können: Inahmerate als Anzahl an Tests zu ich zu gFOBT (je Positivitätsrate der rerforderlichen Kolo-Folge hat und somit and Befundung prolen quantitativen FIT eitszeitkosten gegeniver Tests
World En- dosco-py Or- ganization (WEO) Colo-	chung bei einem qu sich durch die Eir	uantitativen iFOB <sup>-</sup> nladung selbst e	Γ nicht höher sind rgebenden Koster	e Kosten pro Untersuals beim gFOBT. Die unterscheiden sich und einem gFOBT-

Einschätzende(r)	Antwort
rectal Cancer Screening Committee (WEO CRC SC)	basierten Screening. Wie bereits erwähnt sollte der iFOBT im Vergleich zum gFOBT zu einer höheren Teilnahmerate führen. Dies würde zwar kurzfristig betrachtet - zu höheren Kosten führen, langfristig betrachtet ergibt sich aber durch die damit einhergehende Effektivitätssteigerung ein größeres Einsparpotenzial bzgl. Therapiekosten (s. Antwort zu Kosten-Nutzen-Bilanz).  Unabhängig davon, ob es sich um ein iFOBT-Screening oder um ein gFOBT-Screening handelt, bedarf es der Festlegung einer klaren Vorgabe, wie mit Personen umzugehen ist, die einen falsch-positiven Befund hatten (d.h. ein positives Testergebnis gefolgt von einer Abklärungskoloskopie mit unauffälligem Befund). Die aktuellen Leitlinien in Deutschland machen hierzu keine Angabe. In den Niederlanden werden entsprechende Personen erst wieder nach 10 Jahren eingeladen (gemäß dem üblichen Intervall nach einer Koloskopie mit unauffälligem Befund). Es wurde jedoch modellbasiert ermittelt, dass eine erneute Einladung zur nächsten Screening-Runde nach z.B. 2 Jahren kaum einen Nutzen bringt, dafür aber einem erheblichen unnötigen Ressourcenaufwand einhergeht (29). Um zu vermeiden, dass Personen mit einem falsch-positiven Befund nach kurzer Zeit erneut eingeladen werden, bedarf es bei der einladenden Stelle eines entsprechenden (ggf. zeitlich befristeten) Sperrvermerks. Die dafür notwendigen Datenflüsse (Übermittlung der Information bzgl. falsch-positiver Befunde zu einladender Stelle) sollten bei der Konzipierung von Datenbanken für die einladende Stelle berücksichtigt werden.*  * Am Dt. Krebsforschungszentrum wird unter der Leitung von U. Haug (gefördert durch die Nachwuchsakademie Versorgungsforschung Badenförtet durch die nach unter datenschutzrechtlichem, als auch unter technischem Gesichtspunkt), das bei
CARE diag- nostica	Interesse gerne vorgestellt und diskutiert werden könnte.  Die Kosten-Nutzen-Rechnungen sind in Tabelle 1 dargestellt (Anm. GF: hier Anlage 4).  Für die Screening-Population (Zeile 1, aus [16]) wird bei Einführung immunologischer Tests ein Anstieg der Teilnahmerate (Zeile 5, [12-14]) erwartet, was jährlich ca. 10 Mio Stuhltests (Zeile 7) mit Gesamtkosten (Zeile 8) von 100 Mio Euro (20 Mio für gFOBT) ergibt. In Abhängigkeit von der Positivitätsrate (Zeile 9, Testcharakteristika Zeile 10-13 aus [2,17,18]) resultieren hieraus 0.6-2.1 Mio Koloskopien (Zeile 14) mit Gesamtkosten (Zeile 16) entsprechend von 100 und 400 Mio Euro (gFOBT 0.3 Mio Koloskopien für 50 Mio Euro). Dabei werden ca. 0.3 -1.9 Mio (gFOBT 0.26 Mio) falschpositive Testergebnisse auftreten (Zeile 17). Die durchgeführten Koloskopien werden 1300-5000 Komplikationen verursachen (Zeile 21-24, Häufigkeit aus [7]) Bei jährlich durchgeführten Screenings werden nur 4-8 % der Karzinome (Zeile 28) und 14-45% der fortgeschrittenen Adenome (Zeile 29) (für gFOBT entsprechend 61% Karzinome und 83% Adenome) übersehen. Aus diesen Berechnungen ergibt sich für immunologische Tests mit hoher Spezifität (> 90 %, z. B. immoCARE-C) die beste Kosten-Effizienz. Mit 6566 € pro Läsion sind die Kosten um 1,4 mal niedriger als beim gFOBT. Bei immunologischen Tests mit niedriger Spezifität (80 %) erhöhen sich die Kosten auf 15890 € pro Läsion, und sind damit 2,4 mal so hoch wie beim immoCARE.

c. Welche Kosten-Nutzen-Bilanz ergibt sich aus der Einführung eines iFOBTbasierten Darmkrebsscreenings und der rechtzeitig eingeleiteten Therapie gegenüber einem gFOBT-basierten Darmkrebsscreening (Kosten/Nutzen-Abwägung für den einzelnen Patienten)?

Einschätzende(r)	Antwort
DKFZ, Netzwerk gegen Darm- krebs, Felix Burda Stiftung, Stiftung Le- bensblicke	Bei nur geringfügig höheren Kosten und sehr viel höherer diagnostischer Wertigkeit ist mit einer deutlich höheren Effektivität des iFOBT basierten Damkrebsscreenings im Vergleich zum gFOBT basierten Darmkrebsscreening zu rechnen.
Stiftung Le- bensBlicke	Die rechtzeitige Entdeckung der fortgeschrittenen Adenome hat einen qualitativen Nutzen für den Teilnehmer, weil er in der Regel vor der voraussichtlichen Entartung in ein kolorektales Karzinom bewahrt wird. Die wesentlich höhere Entdeckungsrate der fortgeschrittenen Adenome mittels i-FOBT gegenüber g-FOBT hat aber auch einen ökonomischen Einspareffekt in Form der vermiedenen Behandlungskosten eines Karzinoms, die mit bis zu 15.400€ je Behandlungsfall angesetzt werden können. Insgesamt errechnet sich bei der Zahl der vermiedenen Karzinomfälle ein positiver Einspareffekt.
Mast Diagnostica GmbH	Für eine genaue Kosten/Nutzen-Abwägung muss zunächst die Screening-Strategie unter Berücksichtigung der Endoskopie-Ressourcen festgelegt und die folgenden Parameter definiert werden:  • Verwendete Cut-off-Konzentration  • Anzahl der Stuhlproben pro Screening-Runde  • Intervall der Screening-Runden  • Screening-Logistik (Analysemethode, Ort der Analyse etc.)  In Abhängigkeit von diesen Parametern sowie unter Berücksichtigung der Teilnahmerate und der Inzidenz können dann die Einsparungen, die sich aus einer rechtzeitig eingeleiteten Therapie ergeben, kalkuliert werden und eine Kosten-Nutzen-Abwägung erstellt werden. Im Folgenden werden einige Studien vorgestellt, in denen eine Kosteneffizienz anhand simulierter Modellberechnungen - bezogen auf verschieden Screening-Strategien – erhoben wurde. Dieses kann nur als Richtwert dienen, die Kosten im Gesundheitswesen in den unterschiedlichen Nationen variieren.  • In einer niederländischen Studie (38) wird die Kosteneffizienz verschiedener Screeningmodelle, gFOBT (6 Tests), FIT (OC-Sensor, 1 FIT-Probe, cut-off: 100ng/mL) mit keinem Screening untersucht und verglichen, wobei empirische Daten aus einer randomisierten niederländischen Studie zugrunde gelegt wurden. Die FIT-Strategie dominierte dabei die beiden Alternativen: Nach einer Runde FIT-Screening wären im Vergleich zum gFOBT-Screening der Gewinn von 0,003 Lebensjahren sowie eine Einsparung von 27 Euro für eine hypothetische Person zu verzeichnen (bzw. 0,003 Lebensjahre und 72 Euro verglichen mit keinem Screening).  • In einer anderen niederländischen Studie von Wilschut et al. (39) wird anhand von Simulationsmodellen, ebenfalls basierend auf zwei niederländischen randomisierten Studien, die Kosteneffizienz aufwies.  • Eine weitere niederländische Studie von Goede et al. untersucht anhand von Simulationsmodellen den Einfluss einer 2-Proben-FIT-

Einschätzende(r)	Antwort
	Strategie vs 1-Probe-FITStrategie (jeweils OC-Sensor) auf die Kosteneffektivität (33). Die 2-Proben-FITStrategie resultierte dabei in zusätzlich gewonnen Lebensjahren (+7,3-12,4 Lebensjahre/1000 Personen) bei akzeptablen Extrakosten von 50000-59000 Euro/1000 Personen). Allerdings resultiert in dieser Studie das 1-Proben-FITScreening in gleich viel oder mehr gewonnenen Lebensjahren bei niedrigeren Kosten im Vergleich mit einem 2-Proben-FIT-Screening. Es wird daher empfohlen, eher die Anzahl der Screening-Runden mit einer 1-Proben-FIT-Strategie zu erhöhen (kürzere Intervalle, jährlich vs zweijährlich) bevor eine 2-Proben-FITStrategie in Erwägung gezogen wird, um die Effektivität des Screening Programms zu steigern.  • Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine multizentrische, prospektive undverblindete Kohorten-Studie aus Spanien, die Durchführung einer 2-Proben-FITStrategie (durchgeführt mit OC-Sensor bei verschiedenen Cut-off-Konzentrationen) verbesserte nicht die diagnostische Güte, erhöhte aber die Kosten und die Anzahl der zu screenenden Personen, um eine Läsion zu finden (34).  • In einer Studie aus Frankreich wurde die Kosteneffizienz verschiedener Screening-Strategien für den gFOBT (3 Tests) im Vergleich mit drei quantitativen Tests bei variierender Cut-off-Konzentration und Probenanzahl untersucht (40). In einer Modellsimulation wurden diese Strategien bezogen auf eine Bevölkerung von 100.000 Menschen (Alter 50-74) über einen Zeitraum von 20 Jahren verglichen. Die FIT-Tests wiesen alle kosteneffektive Strategien auf, eine 2-Proben-FITStrategie mit dem OC-Sensor bei einem Cut-off von 150 ng/ml resultierte in der effektivsten Strategie mit einem ICER (incremental cost effectiveness ratio) von 3270 Euro pro zusätzlich gewonnenem Lebensjahr. In einer durchgeführten Sensitiviätsanalyse (bei gleichem Preis der FIT-Tests) wies der OC-Sensor mit einer 1-Proben-Strategie die effektivste Screening-Strategie auf.
DGVS	Für den einzelnen Patienten wird durch den Einsatz der iFOBTs die Kosten-Nutzeneffektivität des Darmkrebsscreenings aufgrund der verbesserten Anwenderfreundlichkeit und der höheren Sensitivität und Spezifität verbessert.
BeckmanCoulter Marketing Ma- nager	Eine höhere Sensitivität der iFOBT bei gutem Negativem Vorhersagewert ermöglicht eine Detektion von mehr Darmkrebserkrankungen als mit gFOBT ohne die Anzahl der falsch positiven Ergebnisse zu erhöhen. Es sollte also nicht zu einer höheren Zahl von unnötigen Folgeuntersuchungen kommen. Faivre et al. (1) zeigen für iFOBT gegenüber gFOBT signifikant bessere Detektionsraten bei invasivem Kolorektalkarzinom, nichtinvasivem Kolorektalkarzinom, fortgeschrittenem Adenom sowie anderen Adenomen, so dass u. U. die Erkrankung früher als mit dem gFOBT erkannt werden kann. Dies ist ein Nutzen für den Patienten, da u. U. ein früherer Therapeieinsatz möglich wird.
BeckmanCoulter PrimaryCare	Der Arzt zahlt für den 3-tägigen Haemoccult-Test etwa 1,50 € Material- kosten, die Erstattung beträgt 2,53 Kosten (EBM Nr. 01734).
	Gemäß Hörensagen werden in der Praxis auswertbare Einzelbestimmungen von iFOBTs für etwa 7 € eingekauft und für 15 – 20 € den Patienten als IGeL in Rechnung gestellt. Wird ein quantitativer iFOBT in einem Labor ausgewertet, erhält die Praxis üblicherweise die Proberöhrchen kostenlos, die durchgeführte Bestimmungen werden dem Arzt in Rechnung

Einschätzende(r)	Antwort
	gestellt. Als IGe-Leistung sollen je nach Testsystem 15 – > 70 € berechnet werden.
	Bei der Schätzung der jährlichen Gesamtkosten dürften die Kosten der Krankenkassen für die quantitativ messenden iFOBTs etwa 6-mal so hoch sein (ca. 15 € vs. 2,53 €). Da je nach iFOBT die Positivitätsraten etwa 3 - 5-mal so hoch wie bei Haemoccult liegen werden, werden die Kosten der Koloskopien in Folge eines positiven Testergebnisses ebenso ansteigen. Als dritte Stufe kommt zu jeder Koloskopie, bei der selbst kleine Polypen entdeckt werden (etwa 30 – 40 %), die Polypektomie mit mehreren Kontrollspiegelungen in den Folgejahren. Daraus schließe ich, dass sich bei Verwendung eines iFOBTs die Kosten des Screenings für die Kassen etwa verzehnfachen werden.
	Hinsichtlich des möglichen Nutzens für den Einzelnen bei Verwendung eines iFOBTs gibt es noch keine prospektiven Studien, deshalb kann nur von Annahmen ausgegangen werden. Wenn mit der für Haemoccult erwiesenen Sensitivität 3 von 4 CRC pro Tausend Screenees entdeckt werden können, dann mit einem deutlich empfindlicheren iFOBT bestenfalls 4 von 4 CRC pro Tausend bei 5 – 10-fachem Aufwand. Es ist schwer vorstellbar, dass damit die für Haemoccult nachgewiesene hohe CRC-Mortalitätssenkung von 33 – 41 % bei den Screeningteilnehmern noch signifikant gesteigert werden kann, da nur früh entdeckte CRC heilbar sind. Zusätzlich dürfte sich die hohe Positivitätsrate negativ auf die dauerhafte Compliance auswirken.  Bisher ist weltweit noch kein anderer Test zur Früherkennung einer Krebsart so intensiv und nachweislich erfolgreich getestet worden wie Haemoccult®. Die kostengünstigste und wirksamste Methode zur deutlichen Verbesserung der Darmkrebsfrüherkennung wäre die von offizieller Seite erfolgende Klarstellung der herausragenden Beweise für die mit diesem Test bei den Teilnehmern erreichbare Mortalitätssenkung und eine deutlich bessere Honorierung der Arztleistung dafür, dass er seinen Patienten diesen Test empfiehlt und auswertet. Dass dies Erfolg hat, wurde bereits im Bayerischen Modellprojekt der KBV von 1996-97 gezeigt.
World Endosco- py Organization (WEO) Colorec- tal Cancer Screening Committee (WEO CRC SC)	Zahlreiche Kosten-Nutzen-Analysen haben gezeigt, dass die etablierten Methoden der Darmkrebs-Früherkennung (einschließlich iFOBT) kosteneffektiv sind (30). Die aktuellsten Analysen, die die aufgrund neuer Behandlungsformen gestiegenen Darmkrebstherapie-Kosten berücksichtigen (d.h. das Einsparpotenzial des Screenings ist gestiegen), haben ermittelt, dass die Darmkrebsfrüherkennung nicht nur kosteneffektiv, sondern kostensparend ist (30). Entsprechende Schätzungen basierten überwiegend auf Therapie-Kostenschätzern aus den USA. Eine kürzlich durchgeführte Kostenstudie aus Deutschland basierend auf Daten der Techniker Krankenkasse hat gezeigt, dass die Darmkrebstherapiekosten in Deutschland teilweise noch höher sind als in den Modellen angenommen (31). Hinzu kommt, dass die Kosten der (Abklärungs- und Nachsorge-)Koloskopie in den Modellen i.d.R. deutlich höher waren, als es in Deutschland der Fall ist. Insofern ist davon auszugehen, dass die Kosten-Nutzen-Bilanz für Deutschland noch positiver ausfällt als bspw. für die USA und einige andere Länder.  Der kostensparende Effekt der Darmkrebsfrüherkennung in Deutschland wurde in einer kürzlich veröffentlichten Kosten-Effektivitätsanalyse für Deutschland gezeigt, die insbesondere die Überlegenheit des iFOBT gegenüber dem gFOBT bzgl. Kosten-Nutzen-Bilanz hervorhebt (32). In die-

Einschätzende(r)	Antwort
	ser Studie wurden noch nicht die mittels Krankenkassen-Daten ermittelten Kostenschätzer für Deutschland verwendet, sondern niedrigere Schätzer, d.h. es ist davon auszugehen, dass die tatsächliche Kosten-Nutzen-Bilanz für den iFOBT bzw. der kostensparende Effekt noch günstiger ist als in dieser Studie angenommen.

#### Ergänzungen Ε

## a. Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?

Einschätzende(r)	Antwort
DKFZ, Netzwerk gegen Darm- krebs, Felix Burda Stiftung, Stiftung Le- bensBlicke	Im Gegensatz zu den gFOBT sind bei Anwendung der iFOBT keine spezifischen Diätvorschriften in den Tagen vor Testdurchführung zu beachten. Die Probengewinnung ist Anwenderfreundlicher und muss nur an einem statt an drei Tagen erfolgen. Damit ist, in Übereinstimmung mit Erfahrungen aus anderen Ländern (16), mit einer höheren Akzeptanz und einer höheren Teilnahmerate beim i-FOBT basierten Darmkrebsscreening zu rechnen.
Stiftung LebensBlicke	Integration der Dokumentation von Abklärungskoloskopien als Folge der i- FOBT Testung in die Dokumentationsbögen für die Screeningkoloskopie, ebenso die Dokumentation der Testergebnisse des i- FOBT-Screenings. Nutzung der Datenbanken von Herstellern über vorliegende Testergebnisse von Stuhltests für Zwecke der Evaluation.
Orion Diagnostica Oy	<ul> <li>Bei Einführung eines flächendeckenden, abrechenbaren Point of Care Tests sollten hohe Qualitätsansprüche gestellt werden.</li> <li>Ein Methodenvergleich sollte immer möglich sein, zu realisieren durch Angabe des Haemoglobingehalts in der Stuhlmenge (µg Hb/g Stuhl) neben der Angabe in der Dilatation (ng Hb/ml Pufferlösung).</li> <li>Das Ergebnis sollte zeitnah (in wenigen Minuten), während der Konsultation des Patienten zur Verfügung stehen, damit der Arzt Diagnostik und eine etwaige Therapieeinleitung optimal organisieren kann.</li> <li>Quantitative iFOBT POC Tests sind z.Zt. "state of the art"</li> </ul>
VDGH	<ol> <li>Der VDGH möchte darauf hinweisen, dass sich als Alternativen zum aktuell eingesetzten gFOBT-Test weitere Testmethoden auf dem deutschen Markt befinden, die bei dem anstehenden Bewertungsverfahren durch den G-BA mit einbezogen werden sollten. Denn das alleinige und entscheidende Kriterium bei der Einbeziehung in die Bewertung sollte die Gleichwertigkeit/Überlegenheit der Leistung der in Frage kommenden Testmethode gegenüber dem aktuell eingesetzten gFOBT sein.</li> <li>Es fehlen uns belastbare Gründe, warum einzig die Testmethode des iFOBT in das Bewertungsverfahren aufgenommen worden ist, andere Methoden hingegen offensichtlich ausgeschlossen wurden.</li> <li>Die erneute Einschränkung des G-BA auf ein einziges alternatives Testverfahren zum gFOBT führt dazu, dass vergleichbare Methoden langfristig ausgeschlossen werden, obwohl diese einen vergleichbaren oder sogar besseren medizinischen Nutzen als der gFOBT aufweisen. Zu nennen sind hier deshalb als weitere Testmethoden, die im Rahmen des Bewertungsverfahrens – neben dem iFOBT – geprüft werden müssen:</li> <li>Enzymatischer Stuhltests: Tests, die nicht nach verstecktem Blut suchen, sondern ein für Krebs typisches Enzym im Stuhl nachweisen können. Das Enzym kommt im bösartig veränderten Gewebe von verschiedenen Krebsarten in größeren Mengen vor – darunter auch bei Darmkrebs oder Vorstufen (Polypen). Der Test kann ebenfalls ohne Diätvorschriften durchgeführt werden. Die Handhabung ist vergleichbar mit den anderen Stuhltests.</li> <li>Bluttests: Da Tumore bereits in frühen Stadien DNA in den Blutkreislauf abgeben, hinterlässt Darmkrebs auf diese Weise eine typische Spur – einen Biomarker. Dieser Biomarker ist mit einem Bluttest nach-</li> </ol>

Einschätzende(r)	Antwort
	weisbar. Der Arzt nimmt hierfür beim Patienten eine Blutprobe ab und schickt sie an das Labor zur Messung und Auswertung.
	Im Rahmen der gesetzlichen Darmkrebsfrüherkennung darf nicht weiter daran festgehalten werden, nur einen einzigen Labortest oder Labormethode als Methode der Wahl anzuerkennen. Diese Einschränkung führt dazu, dass veraltete Methoden zu lange als angeblicher "medizinischer Standard" festgeschrieben werden, obwohl dieser schon lange überholt ist. Grundsätzlich sollten diejenige Laborverfahren Anwendung finden, die für die Früherkennung nachweislich geeignet sind, wobei das entscheidende Kriterium die summarische Qualität des Labortests bei der Erkennung von Darmkrebs und seinen Vorstufen sein muss.  Nur durch Methodenvielfalt kann sichergestellt werden, dass den Patienten und Patientinnen, dauerhaft die bestmögliche Vorsorge angeboten werden kann. Auch bei verschiedenen Testmethoden lässt sich die gewünschte Vergleichbarkeit der Testergebnisse gewährleisten, so dass die Einschränkung der Überprüfung auf die iFOBT Methode unbegründet ist. Daher muss bei der Überprüfung des Darmkrebsscreening eine medizinische Bewertung aller auf dem Markt befindlichen Testmethoden erfolgen, die der diagnostischen Leistung des gFOBT gleichwertig/überlegen sind.
	2. "Der G-BA überprüft, ob eine Implementierung eines iFOBT-basierten Darmkrebsscreenings mit einem Zusatznutzen im Vergleich zu einem gFOBT-basierten Darmkrebsscreening verbunden ist." Die in den Erläuterungen gewählte Formulierung des Prüfauftrages des G-BA, einen "Zusatznutzen" nachzuweisen, ist nach Meinung des VDGH irreführend gewählt, da dieser Begriff aus den gesetzlichen Regelungen des §§ 35a Abs. 1 Nr. 3 SGB V entnommen ist und daher klar der Arzneimittelbewertung zuzuschreiben ist. Der Gesetzgeber hat alleine für die Bewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen die Prüfung eines Zusatznutzens vorgesehen. In den gesetzlichen Regelungen des SGB V hinsichtlich des Beschließens von (Früherkennungs-)Richtlinien und der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungs-methoden - §§ 92, 135 SGB V - wird hingegen immer von einem diagnostischen oder medizinischen Nutzen gesprochen. Auch die entsprechenden Paragraphen im 2. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA für die Bewertung medizinischer Methoden sprechen vom Nachweis eines Nutzens und nie von einem Zusatznutzen der zu prüfenden Methode.
	3. Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie Wir gehen davon aus, dass eine positive Nutzenbewertung von labordiagnostischen Alternativen zum Guajak-Test zur Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie führen wird. Wir regen hierzu an, den Inhalt des § 39 Abs. 1 Satz 1 der Richtlinie dahingehend abzuändern, dass keine namentlich genannte Labormethode als Vergleichsstandard festgeschrieben wird, sondern, dass den Patienten und Patientinnen jede Labormethode angeboten werden kann, die für das Screening geeignet ist und die geforderten Kriterien erfüllt. Darüber hinaus sollte die Zuständigkeit zwischen KBV und G-BA geklärt werden, wer für die Festlegung der nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft maßgeblichen Kriterien - nach Anhörung von Sachverständigen - zuständig ist.
DGVS	Insbesondere für Patienten, die eine Koloskopie ablehnen ist der IFOBT eine wichtige niederschwellige Alternative. Da für die Durchführung der

Einschätzende(r)	Antwort
	iFOBTs keine spezifischen Diätvorschriften zu beachten sind und die Probengewinnung einfacher ist, ist eine höheren Akzeptanz zu erwarten.
BeckmanCoulter PrimaryCare	Sensitivität und Spezifität iFOBTs wurden entwickelt, um noch empfindlicher auf Blut im Stuhl zu sein, ohne dadurch mehr falsch-positive Ergebnisse zu verursachen. Ziel war also eine höhere Sensitivität bei zumindest gleicher Spezifität. Da in der medizinischen Literatur (besonders in den USA) und vielen Ge- brauchsanweisungen für gFOBTs immer eine Diät verlangt wurde, schien es einfach, durch Vermeidung falsch-positiver Ergebnisse durch tierisches Hämoglobin in der Nahrung (rohes oder rotes Fleisch) eine höhere Spe- zifität auf menschliches Hb erreichen. Dies ist m. W. bisher bei keinem iFOBT gelungen, im Gegenteil, die Spezifität von 98 % des Haemoccult wurde deutlich unterschritten. Es wurde nicht beachtet, dass die Art der Nahrung bei Haemoccult® praktisch kein Problem darstellt, und z.B. schon vor dem Screeningbeginn in Deutschland im Jahr 1977 in München in einer Studie von G. Feifel bei Freiwilligen getestet worden war, dass Nor- malkost inkl. 200 g Tartar nicht zu falsch-positiven Ergebnissen führte. Zusätzlich erhöhte sich die Spezifität von Haemoccult noch durch Unter- suchungen von Sinatra et al., wonach keine falsch-positiven Ergebnisse durch unverdaute pflanzliche Peroxidasen in der Stuhlprobe in Folge der Einnahme sehr großer Mengen von rohem Obst oder ungekochtem Ge- müse auftreten, wenn man die Stuhlproben vor der Auswertung mindes- tens 48 Stunden trocknen lässt. (Lit: Feifel/1978, PDF - Sinatra/1999 und PDF – Tabellen)
	Unterschiedliche Nachweismethoden Um Tests zu entwickeln, die nur auf humanes Hämoglobin reagieren, musste der "Analyt" gewechselt werden: Da der bei gFOBTs die Guajak- Reaktion katalysierende Häm-Anteil des Hämoglobins sich nicht von dem der Tiere unterscheidet, mussten in dem Globin-Anteil – der Proteinkette des Hämoglobins – humanspezifische Epitope (Proteinsequenzen) gefun- den werden, die sich mit Antikörpern detektieren lassen. Dadurch haben iFOBTs zwei Probleme:
	a) Als Protein wird Globin bei der Dickdarmpassage noch wesentlich schneller abgebaut als Häm (bei Häm mind. 50 %). Deshalb zeigen alle iFOBTs eine deutlich niedrigere Sensitivität für Zielläsionen im rechten Kolon als für die im linken Kolon. Dies lässt sich offensichtlich auch nicht durch eine Verschiebung des cut-offs ändern.
	b) Auch wenn die für jeden Test ausgewählten Epitope im Globin-Anteil des Hämoglobins humanspezifisch sind, heißt das noch nicht, dass diese Proteinsequenzen nicht auch in der Nahrung und dadurch in der Stuhlprobe vorkommen. Dies ist jedenfalls eine Erklärungsmöglichkeit für die überraschend hohe Positivitätsrate mit vielen falsch-positiven Ergebnissen dieser Tests. Bei der hohen Prävalenz von Adenomen bei Personen ab 50 Jahren müssen außerdem noch diejenigen Ergebnisse als falschpositiv gewertet werden, bei denen bei der Koloskopie zwar kleine Polypen oder Adenome gefunden wurden, die aber wohl nicht geblutet haben. Dabei ließe es sich für die Hersteller relativ einfach feststellen, wie hoch die Rate falsch-positiver Testergebnisse bei jedem iFOBT ist: Wird der Test von einigen hundert Freiwilligen ohne GI-Symptomatik durchgeführt, sollte die Positivitätsrate nahezu Null sein. Mit einer Darmspiegelung bei den Personen mit dennoch positivem Testergebnis kann geklärt werden,

Einschätzende(r)	Antwort
	ob doch eine Blutungsquelle existiert.
	Verschiedenartige Sensitivitäten Auch wenn die "analytische" Sensitivität nur eine Testspezifikation ist, die noch nicht viel über die "klinische" Sensitivität bei der Anwendung im Screening aussagt, soll hier kurz auf den Vergleich von Haemoccult® mit den Angaben von iFOBTs eingegangen werden. Bei der Zumischung von Blut zu Stuhlproben liegt die Empfindlichkeitsgrenze von Haemoccult® bei 300ng Hb/g Stuhl. Dies wurde auch bei externen Vergleichen in UK bestätigt. Bei quantitativen iFOBTs ist mit dem cut-off die Sensitivität meist wählbar von 50 – 300 ng Hb/ml. Wenn sich dies auf die Hb-Konzentration in der Transportlösung bezieht, bleibt offen, welcher Menge Hb in der Stuhlprobe dies entspricht. Da bei iFOBTs nur winzige Stuhlproben genommen werden, ist in jedem Fall der sog. "sample error" größer, wenn der Blutverlust distal erfolgt, und sich die Erythrozyten deshalb nicht mehr homogen im Stuhl verteilen. Das mehrfache Einstechen bei der Probennahme für iFOBTs dürfte daran kaum etwas ändern, da später anhaftender Stuhl beim Einführen in das Proberöhrchen abgestrichen wird.
	Wirklich relevant für die Empfindlichkeit eines Tests ist jedoch die tägliche Blutmenge, die von der Zielläsion in den Dickdarm abgegeben wird. Diese wurden für die Beurteilung von Haemoccult® mit Hilfe von 51 Chrommarkierten Erythrozyten über 10 - 14 Tage quantitativ gemessen. Dabei wurden auch täglich wechselnde Blutverluste, intermittierendes Bluten und die durch den Abbau von Hb während der Kolonpassage unterschiedliche Sensitivität für links- und rechtsseitig gelegene Zielläsionen festgestellt.  Für Haemoccult® lag bei linksseitig lokalisierten Läsionen die untere Empfindlichkeitsgrenze bei einem täglichen Blutverlust von etwa 1 ml. Linksseitige Polypen ließen sich deutlich besser entdecken als rechtsseitig gelegene. Bei 3-tägiger Haemoccult-Testung wurden 21 der 22 linksseitigen Kolonkarzinome (95 %) und alle rechtsseitigen durch ein positives Testergebnis nachgewiesen.  (Lit: UK - GMEC-Report,s.o.; Herzog/1982, s.o., und PDF - Wiss. Info: Wie empfindlich ist Haemoccult?)
	Ungerechtfertigte Empfehlung der EU-Leitlinien Bei der Beurteilung der verfügbaren Screeningtests hinsichtlich ihrer Beweislage für die Wirksamkeit im Screening (evidence of efficacy) haben die Autoren der Leitlinien grundsätzliche Unterschiede der Methodik von Guajak-Tests (gFOBTs) und immuno-logischen Tests (iFOBTs) zum Nachweis von Blut im Stuhl nicht berücksichtigt. Aufgrund dieser Unterschiede ist es wissenschaftlich nicht erlaubt, die durch randomisierte, kontrollierte Studien bewiesene Evidenz-Stufe I des gFOBT Haemoccult für die Reduktion der Darmkrebsmortalität auf iFOBT mit fehlender oder niedriger Evidenz (Level IV) zu übertragen. Signifikante Unterschiede hinsichtlich a) des Abbaus von Häm und Globin während der Darmpassage, b) der Stabilität zwischen der Entnahme der Stuhlprobe und der Auswertung sowie c) dem Anteil falsch-positiver Ergebnisse entsprechen nicht den Anforderungen des Europäischen Rates und rechtfertigen deshalb für keinen iFOBT die Empfehlung für den Einsatz in einem Screeningprogramm auf Darmkrebs in der Bevölkerung. Die ausführ-

Einschätzende(r)	Antwort
	liche Behandlung dieses Themas in einer internen Schulungsunterlage ist als PDF-Dokument beigefügt. (Lit: PDF - Kommentar zu den EU-Leitlinien 2010)
Hitado GmbH	Die Frage der nachgewiesenen Eignung der jeweilig vorgestellten Testverfahren im Kontext eines etablierten europäischen Darmkrebsscreening-Programms ist von überragender Bedeutung. Alle bislang implementierten europäischen Darmkrebsscreening-Programme haben in der Dauer ihrer Durchführung Änderungen und Anpassungen erfahren [14]. Diese Änderungen hatten z.T. erhebliche Auswirkungen auf die Organisation und Durchführung der Programme und damit letztlich auch eine Kostensteigerung zur Folge. Wenn wie im Falle des hier vorgestellten quantitativen immunologischen Tests Sentinel FOB Gold® Erfahrungen aus einem anderen europäischen Land (der Test wird u.a. im nationalen Screening-Programm der Niederlande eingesetzt) mit vergleichbaren demographischen, soziostrukturellen und epidemiologischen Gegebenheiten vorliegen, sollten die aus diesen Screening-Programmen erhaltenen Kenntnisse Eingang in die Planung eines deutschen Darmkrebsscreening-Programms finden. So orientiert sich die Einführung eines quantitativen iFOB als Test der Wahl für das US-amerikanische Screening-Programm an den bei der Einführung des Verfahrens in England gewonnenen Erfahrungen [16].

#### B-6.2.5 Literatur aus ersten Einschätzungen

#### DKFZ, Netzwerk gegen Darmkrebs, Felix Burda Stiftung, Stiftung LebensBlicke

- 1. Hundt S, Haug U, Brenner H. Comparative evaluation of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal adenoma detection. Ann Intern Med 2009;150:162-9.
- 2. Brenner H, Haug U, Hundt S. Inter-test agreement and quantitative cross-validation of immunochromatographical fecal occult blood tests. Int J Cancer 2010;127:1643-9.
- 3. Park DI, Ryu S, Kim YH, et al. Comparison of guaiac-based and quantitative immuno-chemical fecal occult blood testing in a population of average risk undergoing colorectal cancer screening. Am J Gastroenterol 2010;105:2017-25.
- 4. Brenner H, Tao S. Superior diagnostic performance of fecal immunochemical tests for hemoglobin in a head-to-head comparison with guaiac based fecal occult blood test among 2235 participants of screening colonoscopy. Eur J Cancer 2013;49:3049-54.
- 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). http://www.sindbadmds.de/infomed/sindbad.nsf/0/c045b49df5a1831cc1257ceb0035f363/\$FILE/MDS\_GA\_Stuhltests\_2014.pdf (aufgerufen am 5.10.2014).
- Launois R, Le Moine JG, Uzzan B, Fiestas Navarrete LI, Benamouzig R. Systematic review and bivarate/HSROC random-effect meta-analysis of immunochemical and guaiac-based fecal occult blood tests for colorectal cancer screening. Eur J Gastroenterol Hepatol 2014;26:978-89.
- 7. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 021-007OL, http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien,7.0.html
- 8. Goede SL, van Roon AH, Reijerink JC, et al. Cost-effectiveness of one versus two sample faecal immunochemical testing for colorectal cancer screening. Gut 2013;62:727-34.
- 9. Van Roon AH, Hol L, van Vuuren AJ, et al. Are faecal immunochemical test characteristics influenced by sample return time? A population-based colorectal cancer screening trial. Am J Gastroenterol 2012;107:99-107.
- 10. European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group, von Karsa L, Patnick J, Segnan N, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. Endoscopy 2013;45:51-9.
- 11. Regula J, Rupinski M, Kraszewska E, et al. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. N Engl J Med 2006;355;1863-72.
- 12. Brenner H, Altenhofen L, Hoffmeister M. Sex, age and birth cohort effects in colorectal neoplasms: a cohort analysis. Ann Intern Med 2010;102:1411-4.
- 13. Ferlitsch M, Reinhart K, Pramhas S, et al. Sex-specific prevalence of adenomas, advanced adenomas and colorectal cancer in individuals undergoing screening colonoscopy. JAMA 2011;306:1352-8.
- Brenner H, Hoffmeister M, Stock C. Neue Tests zur Darmkrebsfrüherkennung. Qualitätssicherung in der Routine ist notwendig und gut realisierbar. Deutsches Ärzteblatt 2014;19:842-843.

- 15. Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen A, Brenner H. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening. Epidemiol Rev 2011;33:88-100.
- 16. 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;55:87-92.

## **Stiftung LebensBlicke**

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	Altenhofen, L. et. al.
	TI:	Wissenschaftliche Begleitung von Früherkennungskoloskopien in Deutschland
		Berichtszeitraum 2010 8. Jahresbericht
	SO:	Hrsg. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung Berlin 2012
	AU:	Brenner H, Hoffmeister M, Stegmaier C, Brenner G, Altenhofen L, Haug U.
	TI:	Risk of progression of advanced adenomas to colorectal cancer by ag and sex: estimates based on 840.149 screening colonoscopies
	SO:	GUT 2007 Nov; 56(11):1585-9
	AU:	Brenner G, Faure H, Heuer S, Reinholz J.
	TI:	Detektion von kolorektalen Befunden zur Darmkrebsprävention mit immunologischem Stuhltest in verschiedenen Empfindlichkeitsstufen
	SO:	Zeitschrift für Gastroenterologie 2012; 50: 1083-1088
	AU:	Hol,L. et al.
	TI:	Screening for colorectal cancer:random comparison of guajac and immunochemical fecal occult blood testing at different cut- off levels
	SO:	Br J Cancer,2009; 100(7): 1103-11010
	AU:	Hundt S., Haug, U., Brenner, H.,
	TI:	Comparative Evaluation of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal adenoma detection.
	SO:	Anals of Internal Medicine, Volume 150 Number 3,2009; 162-169
	AU:	Lipperheide, K., Rieks, S., Janatzek, S.
	TI:	Gutachten zum Vergleich immunologischer Stuhltests mit Guajak-basierten
	SO:	Stuhltests in der Darmkrebsfrüherkennung Medizinischer Dienst der Krankenkassen (Hrsg.) Essen Mai 2014
	_	, , ,
	AU:	Möslein,G. et al
	TI:	Evaluierung der statistischen Kennwerte verschiedener kommerziell erhältlicher Stuhltests
	SO:	Dt.Med. Wochenschrift online Publikation5.3;2010
	AU:	Neubauer G, Minartz C.
	TI:	Kosten und Nutzen der Darmkrebsprävention
	SO:	Der Onkologe 10/2010, Seiten 981 – 990; Springer-Verlag, Heidelberg
	AU:	Rossum L et al.
	TI:	Random comparison of Guaiac and Immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population
	SO:	Gastroenterology 2008; 135:82-90
	AU:	Segnan N, Patnik J, von Karsa (eds).
	TI:	European Commission, European Guidelines for Quality assurance in
		Colorectal Cancer Screening and Diagnosis
	SO:	First Edition Luxembourg 2010
	AU:	Pox,C. et.al.
	TI:	S3 Leitlinie Kolorektales Karzinom
	SO:	Leitlinienprogramm Onkologie der DKG (Hrsg.) Januar 2013, S.38-39

#### **Orion Diagnostica Oy**

- 1. Experience with the QuikRead method in colorectal carcinoma screening
- Superior diagnostic performance of faecal immunochemical testsfor haemoglobin in a head-to-head comparison with guaiacbased faecal occult blood test among 2235 participants of screening colonoscopy
- 3. Comparative Evaluation of Immunochemical Fecal Occult Blood Tests for Colorectal Adenoma Detection
- 4. Wirtschaftlichkeitsberechnung (Anlage 2)

## MVZ Labor Prof. Enders und Kollegen

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Lüthgens K, Maier A, Kampert I, Sieg A, Schmidt-Gayk H
	TI:	Hemoglobin-Haptoglobin-Complex: A highly sensitive assay for the detection of fecal occult blood
	SO:	Clin Lab 1998;44:543-551
2	AU:	Lieberman DA
	TI:	Clinical practice. Screening for colorectal cancer.
	SO:	N Engl J Med. 2009 Sep 17;361(12):1179-1187
3	AU:	Sieg A, Thoms C, Lüthgens K, John MR, Schmidt-Gayk H
	TI:	Detection of colorectal neoplasms by the highly sensitive hemoglobin-
		haptoglobin complex in feces
	SO:	Int J Colorectal Dis 1999;14:267-271
4	AU:	Brenner H, Haug U, Hundt S
	TI:	Inter-test agreement and quantitative cross-validation of
		immunochromatographical fecal occult blood tests
	SO:	Int. J. Cancer 2010;127:1643–1649
5	AU:	Hundt S, Haug U, Brenner H
	TI:	Comparative Evaluation of Immunochemical Fecal Occult Blood Tests
		for Colorectal Adenoma Detection
	SO:	Ann Intern Med. 2009;150:162-169

# **Mast Diagnostica GmbH**

NI-	Feldbez	T1
Nr.	eichnung	Text
	AU:	Segnon N; Patnick J; von Karsa L et al.; eds
1	TI:	European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening
	00.	and diagnosis – first edition
	SO:	Luxembourg: European Commission; Publications office of the European Union, 2010
	AU.	World Endoscopy Organization; Colorectal Cancer Screening Committee; Expert Working Group – "FIT for Screening"
2	TI:	Short Discussion Document No1 - FIT Standardisation
-	SO:	http://worldendo.org/assets/downloads/pdf/activities/weo_expert_working_
		group_fit_discussion_doc_no1_st.pdf
	AU:	Von Karsa L; Patnick J; Segnan N et al.
3	TI:	European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening
		and diagnosis: Overview and introduction to the full Supplement
	00.	publication
	SO:	Endoscopy 45 (S. 51-59); 2012
4	AU: TI:	Zorzi et al.  Impact on colorectal cancer mortality of screening programmes based on
7	11.	the faecal immunochemical test
	SO:	Gut; Published Online First, September 1, 2014 doi:10.1136/gutinl-2014-
		307508
	AU:	MDS; Lipperheide K; Rieks S; Janatzek S
5	TI:	Gutachten zum Vergleich immunologischer Stuhltests mit Guajak-basierten
		Stuhltests in der Darmkrebsfrüherkennung; Version 1.2
	SO:	http://www.sindbad-
		mds.de/infomed/sindbad.nsf/0/c045b49df5a1831cc1257ceb0035f363/\$FIL
	AU: Brenner H; Tao S	
l	TI:	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.
6	SO:	Eur J Cancer 49/14 (S. 3049-54); 2013
	AU:	Hundt et al.
7	TI:	Comparative Evaluation of Immunochemical Fecal Occult Blood Tests
	00	for Colorectal Adenoma Detection
	SO:	Ann Intern Med.150 (S. 162-169); 2009.
	AU: TI:	Park DI et al.
8	11.	Comparison of Guaiac-Based and Quantitative Immunochemical Fecal Occult Blood Testing in a
		Population at Average Risk Undergoing Colorectal
		Cancer Screening
	SO:	Am J Gastroenterol 105 (S. 2017– 2025); 2010
	AU:	Van Rossum LG et al
9	TI:	Random Comparison of Guaiac and Immunochemical Fecal Occult Blood
		Tests for Colorectal Cancer in a Screening Population.
	SO:	Gastroenterology 135/1 (S. 82-90) 2008

	AU:	Hol L et al	
10 TI: Screening for Colorectal Cancer: Random Co		Screening for Colorectal Cancer: Random Comparison of Guaiac and	
		Immunochemical Faecal Occult Blood Testing at Different Cut-Off Levels	
	SO:	Br J Cancer 100/7 (S.1103-10) 2009.	
	AU:	Faivre J et al.	
11	TI:	Positivity Rates and Performances of Immunochemical Faecal Occult	
		Blood Tests at Different Cut-Off Levels within a Colorectal Cancer	
		Screening Programme	
	SO:	Dig Liver Dis 44/8 (S.700-4); 2012.	
	AU: Digby J et al.		
		Use of a Faecal Immunochemical Test Narrows Current Gaps in Uptake	
		for Sex, Age and Deprivation in a Bowel Cancer Screening Programme.	
İ	SO:	J Med Screen 20/2 (S. 80-5); 2013.	
	AU:	Levi Z et al.	
13	TI:	A Quantitative Immunochemical Fecal Occult Blood Test for Colorectal	
		Neoplasia	
	SO:	Ann Intern Med 146/4 (S.244-55); 2007.	
	AU:	Digby J et al.	
14	TI:	Faecal Haemoglobin Concentration Is Related to Severity of Colorectal	
' -	1	Neoplasia	
İ	SO:	J Clin Pathol 66/5 (S. 415-9); 2013.	
	AU:	Liao CS et al	
15	TI:	Application of quantitative estimates of fecal hemoglobin concentration for	
1.5	11.	risk prediction of colorectal neoplasia	
	SO:	World J Gastroenterol. 19/45 (S. 8366-72); 2013.	
	AU:	Cubiella J et al	
16	TI:	Characteristics of adenomas detected by fecal immunochemical test in	
	1	colorectal cancer screening	
	SO:	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.;23/9 (S. 1884-92); 2014	
	AU:	McNamara D et al.	
17	TI:	Sustained participation, colonoscopy uptake and adenoma deteczion rates	
		over two rounds of the Tallaght-Trinity College colorectal cancer scre	
		programme with the faecal immunochemical test	
	SO:	Eur J Gastroenterol Hepatol; Epub ahead of print; 2014 Sep19	
	AU:	Kapidzic A et al.	
18	TI:	Attendance and yield over three rounds of population-based fecal	
		immunochemical test screening	
	SO:	Am J Gastroenterol 109/8 (S.1257-64); 2014	
	AU:	Fraser CG et al.	
19	TI:	Making colorectal cancer screening FITTER for	
		purpose with quantitative faecal immunochemical	
		tests for haemoglobin (FIT)	
	SO:	Clin Chem Lab Med 51/11 (S. 2065–2067); 2013	
	AU:	McDonald PJ et al.	
20	TI:	Faecal Haemoglobin Concentrations by Gender and Age: Implications for	
		Population-Based Screening for Colorectal Cancer	
	SO:	Clin Chem Lab Med 50/5 (S. 935-40); 2012	
	AU:	Fraser CG et al.	
21	TI:	Faecal Haemoglobin Concentrations Vary with Sex and Age, but Data Are	
		Not Transferable across Geography for Colorectal Cancer Screening	
	SO:	Clin Chem Lab Med 52/8 (S.1211-6); 2014	
	AU:	Stegman I et al.	
		weegness twists	

22	TI:	Combining risk factors with faecal immunochemical test outcome for	
		selecting CRC screenees for colonoscopy.	
	SO:	Gut.63/3 (S.466-71); 2014	
	AU:	Auge JM et al.	
23	TI:	Risk stratification for advanced colorectal neoplasia according to fecal	
		hemoglobin concentration in a colorectal cancer screening program	
	SO:	Gastroenterology 147/3 (S. 628-636); 2014	
	AU:	Allison JE et al.	
24	TI:	Population screening for colorectal cancer means getting FIT: The past,	
		presen, and future of colorectal cancer screening using the fecal immunochemical test for hemoglobin (FIT)	
		• 1 /	
	SO:	Gut and Liver 8/2 (S. 117-130); 2014	
	AU:	Brown LF	
25	TI:	Effect of delay in sampling on haemoglobin determined by faecal	
		immunochemical tests	
	SO:	Ann Clin Biochem 45 (S. 604-605); 2008	
	AU:	Carroll MRR et al.	
26	TI:	Evaluation of quantitative faecal immunochemical tests for haemoglobin	
	SO:	Guildford Medical Device Evaluation Centre (GMEC), Guildford, UK, 2013;	
		http://worldendo.org/assets/downloads/pdf/activities/fit_reports/gmec_fit_ev	
		aluation_report.pdf	
	AU:	Van Roon AH et al.	
27	TI:	Are Fecal Immunochemical Test Characteristics Influenced by Sample	
		Return Time? A Population-Based Colorectal Cancer Screening Trial	
	SO:	Am J Gastroenterol 107/1 (S. 99-107); 2011	
	AU:	World Endoscopy Organization; Colorectal Cancer Screening Committee;	
		Expert Working Group – "FIT for Screening"	
28	TI:	Short Discussion Document No.3 – Stability of Hemoglobin	
	SO:	http://worldendo.org/assets/downloads/pdf/activities/weo_expert_working_	
		group_fit_discussion_doc_no3_st.pdf	
20	AU:	Zubero MB et al.  Population-Based Colorectal Cancer Screening: Comparison of Two Fecal	
29	TI:		
	SO:	Occult Blood Test Front Pharmacol 4:175 (S.); 2014.	
_		Front Pharmacol 4:175 (S.) ; 2014.  Marcis Leja	
20	AU:	•	
30	TI:	FIT: comparison of adequately performed test proportion	
	SO:	Präsentation; WEO-FIT for Screening, San Diego 2012	
	AU:	World Endoscopy Organization; Colorectal Cancer Screening Committee;	
24	TI.	Expert Working Group – "FIT for Screening"	
31	TI: SO:	Short Discussion Document No.2 – Reporting Units	
	50.	http://worldendo.org/assets/downloads/pdf/activities/weo_expert_working_	
	All.	group_fit_discussion_doc_no2_re.pdf	
20	AU:	Van Roon AHC et al.	
32	TI:	Diagnostic Yield Improves with Collection of 2 Samples in Fecal	
<u> </u>	80:	Immunochemical Test Screening without Affecting Attendance	
<u> </u>	SO:	Clin Gastroenterol Hepatol 9/4 (S.333-9); 2011	
22	AU:	Goede SL et al.	
33	TI:	Cost-Effectiveness of One Versus Two Sample Faecal Immunochemical	
<u> </u>	00:	Testing for Colorectal Cancer Screening	
	SO:	Gut 62/5 (S. 727-34); 2013	
	AU:	Hernandez V et al.	
34	TI:	Fecal immunochemical test accuracy in average-risk	
	1	colorectal cancer screening	

	SO:	World J Gastroenterol 28; 20(4) (S. 1038-1047); 2014	
	AU:	Oort FA et al.	
35	TI:	Double Sampling of a Faecal Immunochemical Test Is Not Superior to Single Sampling for Detection of Colorectal Neoplasia: A Colonoscopy Controlled Prospective Cohort Study	
	SO:	BMC Cancer 11:434; 2011	
	AU:	Mosen DM et al.	
36	TI:	Participant uptake of the fecal immunochemical test decreases with the two-sample regimen compared with one-sample FIT	
	SO:	Eur J Cancer Prev. 2014 Sep 8 (Epub ahead of print)	
	AU:	World Endoscopy Organization; Colorectal Cancer Screening Committee; Expert Working Group – "FIT for Screening"	
37	TI:	Short Discussion Document No. 4 – Internal Quality Control & External Quality Assessment	
	SO:	http://worldendo.org/assets/downloads/pdf/activities/weo_expert_working_ group_fit_discussion_doc_no4_iq.pdf	
	AU:	Van Rossum LG et al.	
38	TI:	Colorectal Cancer Screening Comparing No Screening, Immunochemical and Guaiac Fecal Occult Blood Tests: A Cost-Effectiveness Analysis	
	SO:	Int J Cancer 128/8 (S. 1908-17); 2011	
	AU:	Wilschut JA et al.	
39	TI:	Cost-Effectiveness Analysis of a Quantitative Immunochemical Test for Colorectal Cancer Screening	
	SO:	Gastroenterology 141/5 (S.1648-55); 2011	
	AU:	Lejeune C et al.	
40	TI:	The cost-effectiveness of immunochemical tests for colorectal cancer screening	
	SO:	Digestive and Liver Disease 46 (S. 76-81); 2014	

#### **DGHO**

Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO: Krebsfrüherkennung in Deutschland 2014. Evidenz – aktueller Stand – Perspektiven. Kolorektales Karzinom: 9-26, 2014. <a href="https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/140507-Krebsfrueerkennung">https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/140507-Krebsfrueerkennung</a> in Deutschland 2014-WEB-FINAL.pdf

#### **DGVS**

- 1. 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. European journal of cancer (Oxford, England: 1990). 2013;49(14):3049-54.
- 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. European journal of gastroenterology & hepatology. 2014;26(9):978-89.
- 3. Pox C, Aretz S, Bischoff SC, Graeven U, Hass M, Heussner P, et al. [S3-guideline colorectal cancer version 1.0]. Z Gastroenterol. 2013;51(8):753-854.

- 4. Goede SL, van Roon AH, Reijerink JC, van Vuuren AJ, Lansdorp-Vogelaar I, Habbema JD, et al. Cost-effectiveness of one versus two sample faecal immunochemical testing for colorectal cancer screening. Gut. 2013;62(5):727-34.
- 5. von Karsa L, Patnick J, Segnan N, Atkin W, Halloran S, Lansdorp-Vogelaar I, et al. 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.
- 6. Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Brenner H. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening. EpidemiolRev. 2011;33(1):88-100.

## **Beckman Coulter GmbH (Marketing Manager Klinische Chemie)**

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Faivre J; Dancourt V; Denis B; Dorval E; Piette C; Perrin PH; Bidan J M; Jard C; Jung S; Levillain R; Viguier J; Bretagne J F
	TI:	Comparison between a guaiac and three immunochemical faecal occult blood tests in screening for colorectal cancer
	SO:	European Journal of Cancer 48 (2012) 2969–2976
2	AU:	Brenner H; Tao S
	TI:	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
	SO:	European Journal of Cancer 49 (2013) 3049-3054
3	AU:	Faivre J; Dancourt V; Manfredi S; Denis B; Durand G; Gendre I; Bidan J M; Jard C; Levillain R; Jung S; Viguier J; Dorval E
	TI:	Positivity rates and performances of immunochemical faecal occult blood tests at different cut-off levels within a colorectal cancer screening programme
	SO:	Digestive and Liver Disease 44 (2012) 700–704
4	AU:	Zavoral M; Suchanek S; Zavada F; Dusek L; Muzik J; Seifert B; Fric P
	TI:	Colorectal cancer screening in Europe
	SO:	World J Gastroenterol December 21, 2009 Volume 15 Number 47
5	AU:	Kraywinkel K; Bertz J; Laudi A; Wolf U
	TI:	Epidemiologie und Früherkennung häufiger Krebserkrankungen in Deutschland.
	SO:	Robert Koch-Institut Berlin, GBE kompakt 3(4) (2012)
6	AU:	Beckman Coulter
	TI:	Haemoccult AutoFIT for AU480 and AU680 Proven Automated Solution for Population-Based CRC Screening
	SO:	Produktbroschüre 2014 (BR-18252B)
7	AU:	Beckman Coulter
	TI:	Haemoccult AutoFIT Test for AU480/AU680 Chemistry Systems Automated Fecal Immunochemical Test for Colorectal Cancer Screening
	SO:	Produktflyer 2014 (DS-18113C)

### **Hitado GmbH**

	AU:	Brenner H; Tao S
	TI:	Superior diagnostic performance of faecal immunochemical tests for
1		haemoglobin in a head-to-head comparison with guaiac based faecal occult
		blood test among 2235 participants of screening colonoscopy
	SO:	Eur J Cancer. 49(14): 3049-3054 / 2013
	AU:	Faivre J; Dancourt V; Denis B; Dorval E; Piette C, Perrin P; Bidan JM; Jard
		C; Jung S; Levillain R; Viguier J; Bretagne JF
2	TI:	Comparison between a guaiac and three immunochemical faecal occult
		blood tests in screening for colorectal cancer
	SO:	Eur J Cancer 48 (16): 2969-2976 / 2012
	AU:	Huang Y, Li Q, Ge W, Cai S, Zhang S, Zheng S
١ ـ	TI:	Predictive power of quantitative and qualitative fecal immunochemical tests
3		for hemoglobin in population screening for colorectal neoplasm
	SO:	Eur J Cancer Prev Brasso23(1): 27-34 / 2013
	AU:	Lee JK; Liles EG; Bent S; Levin TR; Corley DA
4	TI:	Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic
		review and meta-analysis
<u> </u>	SO:	Ann Intern Med. 160(3): 171-181 / 2014
	AU:	Park DI; Ryu S; Kim YH; Lee SH; Lee CK; Eun CS; Han DS
_	TI:	Comparison of gualac-based and quantitative immunochemical fecal occult
5		blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer
	SO:	screening Am J. Castrooptorol 105(0): 2017, 2025 / 2010
-	AU:	Am J Gastroenterol 105(9): 2017-2025 / 2010 Rabeneck L, Rumble RB, Thompson F, Mills M, Oleschuk C, Whibley A,
	AU.	Messersmith H, Lewis N.
6	TI:	Fecal immunochemical tests compared with guaiac fecal occult blood tests
ľ	l '''	for population-based colorectal cancer screening
	SO:	Can J Gastroenterol 26: 131–147 / 2012
	AU:	Steele RJ; McDonald PJ; Digby J; Brownlee L; Strachan JA; Libby G;
	710.	McClements PL; Birrell J; Carey FA; Diament RH; Balsitis M; Fraser CG
1 7	TI:	Clinical outcomes using a faecal immunochemical test for haemoglobin as
		a first-line test in a national programme constrained by colonoscopy
		capacity
	SO:	United European Gastroenterol J.1(3):198-205 / 2013
	AU:	Zhu MM; Xu XT; Nie F; Tong JL; Xiao SD; Ran ZH
	TI:	Comparison of immunochemical and guaiac-based fecal occult blood test in
8		screening and surveillance for advanced colorectal neoplasms: a meta-
		analysis
	SO:	J Dig Dis 11(3):148-60 / 2010
	AU:	Segnan N, Patnick J, v.Karsa I (ed)
	TI:	European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group,
9		European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening
		and diagnosis
	SO:	http://ec.europa.eu/health/major chronic diseases/diseases/cancer/index
	00.	en.htm#fragment3

	AU:	Dinh T, Ladabaum U, Alperin P, Caldwell C, Smith R, Levin TR			
	TI:	Health benefits and cost-effectiveness of a hybrid screening strategy for			
10		colorectal cancer			
	SO:	Clin Gastroenterol Hepatol 11(9):1158-66 / 2013			
	AU:	Ventura L; Mantellini P; Grazzini G; Castiglione G; Buzzoni C; Rubeca T;			
		Sacchettini C; Paci E; Zappa M			
l.,	TI:	The impact of immunochemical faecal occult blood testing on colorectal			
11	00:	cancer incidence			
	SO:	Dig Liver Dis 46(1):82-6 / 2014			
	AU:	Zorzi M; Fedeli U; Schievano E; Bovo E; Guzzinati S; Baracco S; Fedato			
		C; Saugo M; Dei Tos AP			
12	TI:	Impact on colorectal cancer mortality of screening programmes based on			
		the faecal immunochemical test			
	SO:	Gut. 2014 Sep 1. pii: gutjnl-2014-307508. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307508.			
		[Epub ahead of print]			
	AU:	Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche			
		Krebshilfe, AWMF)			
13	TI:	S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, 2013, Langversion 1.0, AWMF			
ļ		Registrierungsnummer: 021–007OL			
	SO:	http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html			
	AU:	Zavoral M, Suchanek S, Majek O, Fric P, Minarikova P, Minarik M, Seifert			
		B, Dusek L			
14	TI:	Colorectal cancer screening: 20 years of development and recent progress			
	SO:	World J Gastroenterol 20(14): 3825-3834 / 2014			
	AU:	Duffy MJ; Lamerz R; Haglund C; Nicolini A; Kalousova M; Holubec L;			
		Sturgeon C			
15	TI:	Tumor markers in colorectal cancer, gastric cancer and gastrointestinal			
		stromal cancers: European group on tumor markers 2014 guidelines update			
	SO:	Int J Cancer 134: 2513-2522 / 2014			
	AU:	Allison JE; Fraser CG; Halloran SP; Young GP			
	TI:	Review. Population screening for colorectal cancer means getting FIT: the			
16		past, present and future of Colorectal cancer screening using te fecal			
		immunochemical test for hemoglobin (FIT)			
	SO:	Gut and Liver 8 (2): 117-130 / 2014			
	AU:	Faivre J, Dancourt V, Manfredi S, Denis B, Durand G, Gendre I, Bidan JM,			
		Jard C, Levillain R, Jung S, Viguier J, Dorval E			
17	TI:	Positivity rates and performances of immunochemical faecal occult blood			
		tests at different cut-off levels within a colorectal cancer screening			
	00.	programme			
	SO:	Dig Liver Dis 44(8):700-4 / 2012			
	AU:	Hamza S; Dancourt V; Lejeune C; Bidan JM, Lepage C; Faivre J			
	TI:	Diagnostic yield of a one sample immunochemical test at different cut-off			
18	00:	values in an organised screening programme for colorectal cancer			
	SO:	Eur J Cancer 49(12): 2727-2733 / 2013			
	AU:	Early DS, Gray DM 2nd			
19	TI:	Patient attitudes and issues in colon cancer screening			
	SO:	J Natl Compr Canc Netw.12(5):673-8 / 2014			
	AU:	Hoffman R; Steel S; Yee EF; Massie L; Schrader RM; Murata GH			
	TI:	Colorectal cancer screening adherence is higher with fecal immuno-			
20		chemical tests than gualac-based fecal occult blood tests: a randomized,			
		controlled trial			
	SO:	Prev Med 50(5-6): 297-299 / 2010			

	Al I·	Vart G; Banzi R; Minozzi S
l	AU: TI:	Comparing participation rates between immunochemical and gualac faecal
21		occult blood tests: a systematic review and meta-analysis
	SO:	Prev Med. 55 (2):87-92 / 2012
	AU:	Hummel JM, Steuten LG, Groothuis-Oudshoorn CJ, Mulder N, Ijzerman MJ
	TI:	Preferences for colorectal cancer screening techniques and intention to
22		attend: a multi-criteria decision analysis
	SO:	Appl Health Econ Health Policy 11(5): 499-507 /2013
	AU:	Hol L; de Jonge V; van Leerdam ME; van Ballegooijen M; Looman CW; van
	7.0.	Vuuren AJ; Reijerink JC; Habbema JD; Essink-Bot ML; Kuipers EJ
	TI:	Screening for colorectal cancer: comparison of perceived test burden of
23		guaiac-based faecal occult blood test, faecal immunochemical test and
		flexible sigmoidoscopy
	SO:	Eur J Cancer. 46(11): 2059-66. / 2010
	AU:	Nicholson B, Thompson M, Price CP, Heneghan C, Plüddemann A
	TI:	Point-of-Care Faecal Occult Blood Testing
24		
	SO:	http://www.oxford.dec.nihr.ac.uk/horizon-scanning/point-of-care-faecal-
		occult-blood-testing / 2014
	AU:	Liles EG; Perrin N; Rosales AG; Feldstein AC; Smith DH; Mosen DM;
		Schneider JL
25	TI:	Change to FIT increased CRC screening rates: evaluation of a US
	00:	screening outreach program
	SO:	Am J Manag Care.18(10):588-95 / 2012
	AU:	Flitcroft KL; Irwig LM; Carter SM; Salkeld GP; Gillespie JA
26	TI:	Colorectal cancer screening: Why immunochemical fecal occult blood tests
	00.	may be the best option
	SO:	BMC Gastroenterology 12: 183 / 2012
	AU:	Freund M; Lüftner D; Wilhelm M (eds)
27	TI:	Krebsfrüherkennung in Deutschland 2014: Evidenz – aktueller Stand -
27	SO:	Perspektiven Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO Bd. 4 / 2014
	30.	http://www.dqho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe
	AU:	Kuipers EJ; Rösch T; Bretthauser M
28		
20	TI: SO:	Colorectal cancer screening-optimizing current stategies and new directions  Nature Rev Clinical Oncology 10:130-142 / 2013
	AU:	Van Roosbroeck S; Hoeck S; Van Hal G
	TI:	Population-based screening for colorectal cancer using an immunochemical
29	11.	faecal occult blood test: a comparison ot two invitation strategies
23	SO:	Cancer Epidemiol 36 (5): 317-324/2012
	AU:	Auge JM, Pellise M, Escudero JM, Hernandez C, Andreu M, Grau J, Buron
	AU.	A, López-Cerón M, Bessa X, Serradesanferm A, Piracés M, Macià F,
		Guayta R, Filella X, Molina R, Jimenez W, Castells A; PROCOLON Group
30	TI:	Risk stratification for advanced colorectal neoplasia according to fecal
		hemoglobin concentration in a colorectal cancer screening program
	SO:	Gastroenterology 147(3):628-636 / 2014
	AU:	von Euler-Chelpin M; Brasso K; Lynge E
31	TI:	Determinants of participation in colorectal cancer screening with faecal
		occult blood testing
	SO:	J Public Health (Oxf). 32(3):395-405 / 2010

	AU:	Lansdorp-Vogelaar I; Knudsen AB; Brenner H				
32	TI:	Cost-effectiveness of colorectal cancer screening				
	SO:	Epidemiol Rev.33(1):88-100 / 2011				
	AU:	Sharp L; Tilson L; Whyte S; O'Ceilleachair A; Walsh C; Usher C; Tappenden P; Chilcott J; Staines A; Barry M; Comber H				
33	TI:	Cost-effectiveness of population-based screening for colorectal cancer: a comparison of guaiac-based faecal occult blood testing, faecal immunochemical testing and flexible sigmoidoscopy				
	SO:	Br J Cancer. 106(5): 805-16 / 2012				
	AU:	van Rossum LG, van Rijn AF, Verbeek AL, et al				
34	TI:	Colorectal cancer screening comparing no screening, immunochemical and guaiac fecal occult blood tests: a cost-effectiveness analysis				
	SO:	Int J Cancer 128: 1908 –17 / 2011				
	AU:	Wilschut JA, Hol L, Dekker E, Jansen JB, Van Leerdam ME, Lansdorp- Vogelaar I, Kuipers EJ, Habbema JD, Van Ballegooijen M				
35	TI:	Cost-effectiveness analysis of a quantitative immunochemical test for colorectal cancer screening				
	SO:	Gastroenterology 141(5):1648-55 / 2011				
	AU:	Soares-Weiser; Burch J; Duffy S; St John J; Smith S; WestwoodM; Kleijnen J				
36	TI:	Diagnostic accuracy and cost-effectiveness of faecal occult blood test used in screening for colorectal cancer: a systematic review.				
	SO:	Centre for Reviews and Dissemination, University of York, 2007, S.1-221. http://www.york.ac.uk/inst/crd/CRD_Reports/crdreport36.pdf				
	AU:	Hassan C, Benamouzig R, Spada C, Ponchon T, Zullo A, Saurin JC, Costamagna G.				
37	TI:	Cost effectiveness and projected national impact of colorectal cancer screening in France				
	SO:	Endoscopy 43: 780-793 / 2011				
	AU:	Altobelli E, Lattanzi A, Paduano R, Varassi G, di Orio F				
38	TI:	Colorectal cancer prevention in Europe: burden of disease and status of screening programs				
	SO:	Prev Med 62: 132-141 / 2014				
	AU:	Sawbridge D; Probert C				
39	TI:	Population-based screening in colorectal cancer – current practice and				
	00:	future developments: faecal biomarkers review				
	SO:	J Gastrointestin Liver Dis 23 (2): 195-202 / 2014				
	AU:	Young GP				
40	TI:	Screening for colorectal cancer - new evidence in the last 10 years				
	SO:	Cancer Forum 38: 11-14 / 2014				

# World Endoscopy Organization (WEO) Colorectal Cancer Screening Committee (WEO CRC SC)

- Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, Tucker JP, Tekawa IS, Cuff T, et al. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. J Natl Cancer Inst 2007;99:1462-1470.
- 2. 2) van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P, van Krieken HH, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. Gastroenterology 2008;135:82-90.
- 3. Hol L, van Leerdam ME, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, van Dekken H, Reijerink JC, et al. Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. Gut 2010;59:62-8.
- 4. Brenner H, Tao S. Superior diagnostic performance of fecal immunochemical tests for hemoglobin in a head-to-head comparison with guaiac based fecal occult blood test among 2235 participants of screening colonoscopy. Eur J Cancer 2013;49:3049-54.
- 5. Park DI, Ryu S, Kim YH, Lee SH, Lee CK, Eun CS, et al. 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;105:2017-2025.
- 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 Mar;8(2):117-30.
- 7. de Wijkerslooth TR, Stoop EM, Bossuyt PM, Meijer GA, van Ballegooijen M, van Roon AH, et al. Immunochemical fecal occult blood testing is equally sensitive for proximal and distal advanced neoplasia. Am J Gastroenterol 2012;107:1570-8.
- 8. 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 Mar;105(3):682-90.
- 9. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 021-007OL, http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien,7.0.html
- 10. van Roon AH, Goede SL, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, Looman CW, Biermann K, et al. Random comparison of repeated faecal immunochemical testing at different intervals for population-based colorectal cancer screening. Gut 2013 Mar;62(3):409-15.
- 11. Hundt S, Haug U, Brenner H. Comparative evaluation of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal adenoma detection. Ann Intern Med 2009;150:162-9.
- 12. 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 Apr;47(4):461-6.
- 13. Tannous B , Lee-Lewandrowski E , Sharples C et al. Comparison of conventional guaiac to four immunochemical methods for fecal occult blood testing: implications for clinical practice in hospital and outpatient settings . Clin Chim Acta 2009 ; 400 : 120 2 .
- 14. 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 Sep;21(3):133-43.
- 15. Daly JM, Bay CP, Levy BT. Evaluation of fecal immunochemical tests for colorectal cancer screening. J Prim Care Community Health. 2013 Oct;4(4):245-50.

- 16. Fraser CG, Halloran SP, Allison JE, Young GP. Making colorectal cancer screening FITTER for purpose with quantitative faecal immunochemical tests for haemoglobin (FIT). Clin Chem Lab Med. 2013 Nov;51(11):2065-7.
- 17. Schreuders EH et al. 2014; Abstract presented at the UEGW 2014 http://uegw.congress-online.com/guest/ID5440aa54020dfa/AbstractView?ABSID=7047
- 18. van Roon AH, Wilschut JA, Hol L, et al. Diagnostic yield improves with collection of 2 samples in fecal immunochemical test screening without affecting attendance. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011 Apr;9(4):333-9.
- 19. Goede SL, van Roon AH, Reijerink JC, et al. Cost-effectiveness of one versus two sample faecal immunochemical testing for colorectal cancer screening. Gut 2013;62:727-34.
- 20. Van Roon AH, Hol L, van Vuuren AJ, et al. Are faecal immunochemical test characteristics influenced by sample return time? A population-based colorectal cancer screening trial. Am J Gastroenterol 2012;107:99-107.
- 21. Sabatino SA, Lawrence B, Elder R, et al; Community Preventive Services Task Force. 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;43:97-118.
- 22. 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.
- 23. 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.
- 24. Wilschut JA, Hol L, Dekker E, Jansen JB, Van Leerdam ME, Lansdorp-Vogelaar I, et al. Cost-effectiveness analysis of a quantitative immunochemical test for colorectal cancer screening. Gastroenterology 2011;141:1648-55.
- 25. van Roon AH, Goede SL, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, Looman CW, Biermann K, et al. Random comparison of repeated faecal immunochemical testing at different intervals for population-based colorectal cancer screening. Gut 2013 Mar;62(3):409-15.
- 26. Etzioni DA, Yano EM, Rubenstein LV, et al. Measuring the quality of colorectal cancer screening: the importance of follow-up. Dis Colon Rectum 2006;49:1002-10.
- 27. Yabroff KR, Washington KS, Leader A, et al. Is the promise of cancer-screening programs being compromised? Quality of follow-up care after abnormal screening result. Med Care Res Rev 2003;60:294-331.
- 28. Pepe MS, Alonzo TA. Comparing disease screening tests when true disease status is ascertained only for screen positives. Biostatistics. 2001 Sep;2(3):249-60.
- 29. 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 Nov 1;131(9):2094-102.
- 30. Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen A, Brenner H. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening. Epidemiol Rev 2011;33:88-100.
- 31. 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 Feb 19;9(2):e88407.
- 32. Ladabaum , 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.
- 33. Kapidzic A, Grobbee EJ, Hol L, van Roon AH, van Vuuren AJ, Spijker W, et al. Attendance and yield over three rounds of population-based fecal immunochemical test screening. Am J Gastroenterol. 2014;109:1257-64.
- 34. Sieverding M, Matterne U, Ciccarello L, et al. Colonoscopy use in a country with a long-standing colorectal cancer screening programme: evidence from a large German survey. Z Gastroenterol 2010;48:1351-7.
- 35. Brenner H, Hoffmeister M, Stock C. Neue Tests zur Darmkrebsfrüherkennung. Qualitätssicherung in der Routine ist notwendig und gut realisierbar. Deutsches Ärzteblatt 2014;19:842-843.

### **CARE** diagnostica

Nr.	Feldbezeichnung	Text			
	AU:	Ouyang DL, Chen JJ, Getzenberg RH, Schoen RE			
1	TI:	Noninvasive testing for colorectal cancer: a review			
	SO:	Gastroenterology 2005;100:1393-1403			
	AU:	Hundt S., Haug U., Brenner H.			
2	TI:	Comparative Evaluation of Immunochemical Fecal Occult Blood Tests for Colorectal Adenoma Detection			
	SO:	Annals of internal Medicine150, 2009, 162-169			
	AU:	Thibaut Raginel et al,			
3	TI:	A Population-based Comparison of Immunochemical Fecal Occult Blood Tests for Colorectal Cancer Screening			
	SO:	Gastroenterology 2013;144:918–925			
	AU:	J. Faivre, V. Dancourt, et al			
4	TI:	Comparison between a guaiac and three immunochemical faecal occult blood tests in screening for colorectal cancer			
	SO:	European Journal of Cancer (2012) 48, 2969-2976			
	AU:	Eric Fearon and Bert Vogelstein			
5	TI:	A Genetic Model for Colorectal Tumorigenesis			
	SO:	Cell, Vol. 61, 759-767, June 1, 1990			
	AU:	Paola Alberici			
6	TI:	The Adenoma-Carcinoma Sequence in Colorectal Cancer: scratching the surface			
	SO:	Dissertation; Erasmus Universität Rotterdam, 2007			
	AU:	Lutz Altenhofen, Chafik El Mahi, et al			
7	TI:	Abschlussbericht 2012 und Rückblick auf 10 Jahre Früherkennungs-Koloskopie in Deutschland			
	SO:	Sitzung des Wissenschaftlichen Beirats "Früherkennungs- Koloskopie"			
	AU:	Tao S., Brenner H.			
8	TI:	Well adjusted qualitative immunochemical faecal occult blood test could be a promising alternative for inexpensive, high-quality			

	colorectal cancer screening				
	SO:	European Journal of Cancer Prevention, 2013; 22: 305-310			
	AU:	H. Brenner, M. Hoffmeister , B. Birkner and C. Stock			
9	TI:	Diagnostic Performance of Guaiac-Based Fecal Occult Blood Test in Routine Screening: State-Wide Analysis from Bavaria, Germany			
	Am J Gastroenterol 2014; 109:427-435				
	AU:	van Roon AH, Wilschut JA, Hol L, et al.			
10	TI:	Diagnostic yield improves with collection of 2 samples in fecal immunochemical test screening without affecting attendance.			
	SO:	Clinical Gastroenterology and Hepatology 2011;9:333-9.			
	AU:	Nakama H, et al.			
11	TI:	Sensitivity and specificity of several immunochemical tests for colorectal cancer.			
	SO:	Hepatogastroenterology. Sep-Oct 1998;45(23):1579-1582			
	AU:	Leo G. Van Rossum, et al.			
12	TI:	Random Comparison of Guaiac and Immunochemical Fecal Occult Blood Tests for Colorectal Cancer in a Screening Population			
	SO:	Gastroenterology 2008;135:82–90			
	AU:	Health Council of the Netherlands			
13	TI:	A national colorectal cancer screening programme			
	SO:	The Hague: Health Council of the Netherlands, 2009; publication no. 2009/13E			
	AU:	Cole SR, Young GP, Esterman A, Cadd B, Morcom J.			
14	TI:	A randomised trial of the impact of new faecal haemoglobin test technologies on population participation in screening for colorectal cancer			
	SO:	J Med Screen. 2003;10(3):117-22			
	AU:	Cole SR, Young GP, Byrne D, Guy JR, Morcom J.			
15	TI:	Participation in screening for colorectal cancer based on a faecal occult blood test is improved by endorsement by the primary care practitioner.			
	SO:	J Med Screen. 2002;9(4):147-152.			
	AU:	Statistisches Bundesamt			
16	TI:	Bevölkerung nach Altersgruppen und Geschlecht			
	SO:	Online-Datenbank: Fortschreibung des Bevölkerungsstandes (Stand: 31.05.2012)			
	AU:	Vogel T., Driemel C., Hauser A. et al.			
17	TI:	Vergleich verschiedener Stuhltests zur Detektion von Neoplasien des Kolon			

	SO: Med Wochenschr 2005, 130: 872-877			
	AU:	Hoepffner N, Shastri YM, Hanisch E, et al.		
18	TI:	Comparative evaluation of a new bedside faecal occult blood test in a prospective multicentre study		
SO: Aliment Phare		Aliment Pharmacol Ther. 2006;23:145–54		

#### Anlage 1 - Wirtschaftlichkeitsschätzung Stiftung LebensBlick

Anlage: Darmkrebsscreeening mit g-FOBT und i-FOBT Stuhltest Vergleichende Schätzung von Kosten/Nutzen für die Detektion von Adenomen und fortgeschrittenen Adenomen mit Folgekoloskopie bei positivem Testergebnis i-FOBT-Screening i-FOBT-Screening g-FOBT-Screening mit Tests auch unter 90% mit Tests von mindestens Spezifität 90% Spezifität Alternative 1 Alternative 2 1 Jährliche präventive Stuhltests 4.1 Mio. 4,1 Mio. 4.1 Mio. absolut 2 Kosten pro Stuhltest 2.45 € 10,0 €\* 10.0 €\* einschließlich Laborauswertung (EBM Position 01734) 3 Kosten aller Stuhltests € 10,05 Mio. € 40,1 Mio.€ 40 1Mio € 4 Positivitätsrate in % 4,5% 23,7%\*\* 8,15%\*\* Positive Stuhltests absolut 184.500 971.700 334.150 (abklärungsbedürftig) Abklärungskoloskopien 184.500 971.700 334.150 6 Kosten pro Koloskopie 175,06€ 175,06€ 175,06€ (EBM-Position 13421) 8 Kosten aller 32.3 Mio. € 170,1 Mio,€ 58.5 Mio.€ Abklärungskoloskopien € 0 Anteil aller erwarteten 30,4% 30,4% 30.4% Adenome (in %von 1) 10 Alle erwarteten Adenome in der 1.25 Mio. 1,25 Mio. 1,25 Mio. Population absolut 11 Detektion aller Adenome durch 412.500 183.750 (Sensitivität 33,0% von (Sensitivität 14,7% von Stuhltest absolut (Sensitivität 5,4% von 10) 10)\*\* 10)\*\* 12 Anteil erwarteter 6.9% 6,9% 6.9% fortgeschrittener Adenome in der Population (in % von 1)

282.900

132.680

von 13)\*\*

15.400€

abhängig von der Zahl vermiedener Krankenhausbehandlung von

kolorektalen Karzinomen durch Detektion fortgeschrittener Adenome

( Sensitivität 46,9%

282,900

73.978

von 13)\*\*

15.400€

( Sensitivität 26,15%

Eigene Berechnung erstellt: Dr. Gerhard Brenner dr.gerhard.brenner@gmx.de Oktober 2014

282.900

26.592

15.400€

verwendete Literatur als Berechnungsbasis:

präventive Detektion

Alle erwarteten

Durchschnittliche

absolut

fortgeschrittenen Adenome in der Population absolut

Detektion fortgeschrittener

Adenome durch Stuhltest

Behandlungskosten eines kolrektalen Karzionoms

Eingesparte Kosten durch

fortgeschrittener Adenome

13

14

15

16

- 1) 12) Altenhofen et al. Wissenschaftliche Begleitung der Früherkennungsuntersuchungen Berichtszeitraum 2010;Projektbericht ZI Juni 2012, S. 41+S.55
- 4)11)14) Hundt et al. Comparative Evaluation of Immunochemical Fecal Occult Blood Test for Colorectal Adenoma Detection, Anals of Internal Medicine 2009 S. 162-169

(Sensitivität 9.4% von 13)

15) Neubauer, Minartz; Kosten und Nutzen der Darmkrebsprävention, Der Onkologe 2010 S.981-991 Springer Verlag 2010

<sup>\*</sup>Schätzung: Einkaufspreis 2-4€pro Stuhltest plus noch unbekannte Laborgebühr

<sup>\*\*</sup> Durchschnittliche Positivitätsrate und Sensitivität der sechs i-FOBT im Testvergleich bei Hundt et al.

#### Anlage 2 – Wirtschaftlichkeitsberechnung Orion Diagnostica

(Doppelklick auf Abbildung öffnet gesamte Präsentation)

# Fragenkatalog Absatz D

Wie hoch sind die Kosten der von Ihnen genannten iFOBT pro Untersuchung und im Vergleich zum gFOBT?

	iFOB	gFOB
Testkosten	3-4€	Ca. 0,5-1 €
Vergütung	10-16€	1,45 €

Wie hoch schätzen Sie die Gesamtkosten pro Jahr in Deutschland bei einem iFOBT-basierten Darmkrebsscreening im Vergleich zum gFOBT-basierten Darmkrebsscreening (Kosten/Nutzen-Abwägung für die Gesamtheit der Versicherten)?

	Verkaufte Tests	Zu Materialkosten	Zu Vergütungsziffer
gFOB	Ca. 5 Mio	2,5-5 Mio €	7,25 Mio €
geswitched auf iFOB	Siehe oben	15-20 Mio €	50-80 Mio €

Welche Kosten-Nutzen-Bilanz ergibt sich aus der Einführung eines iFOBT-basierten Darmkrebsscreenings und der rechtzeitig eingeleiteten Therapie gegenüber einem gFOBT-basierten Darmkrebsscreening (Kosten/Nutzen-Abwägung für den einzelnen Patienten)?

→ siehe nachfolgende Wirtschaftlichkeitsrechnung

## Anlage 3 – Anhang 1 von World Endoscopy Organization (WEO) Colorectal Cancer Screening Committee (WEO CRC SC)

Anhang 1: (auf den Anhang wird im Text mehrfach Bezug genommen)

Eine Maximalerhebung der im Rahmen des **laufenden Programms** für die jeweiligen iFOBTs verfügbaren klinischen Informationen würde eine zentrale (idealerweise längsschnittliche) Dokumentation der Testergebnisse (zusammen mit dem jeweiligen Produktnamen) und eine Dokumentation der zur Abklärung positiver Testergebnisse durchgeführten Koloskopien\*, sowie eine Verknüpfbarkeit beider Informationen beinhalten.

Aus diesen Informationen lassen sich, ohne irgendwelche Annahmen zu machen, für die einzelnen iFOBTs getrennt die folgenden klinischen Prozessparameter ermitteln:

- die Positivitätsrate (PR), definiert als die Anzahl positiver Testergebnisse geteilt durch die Anzahl der Getesteten
- die Detektions- oder Erkennungsrate (DR), definiert als die Anzahl der richtig positiven Testergebnisse geteilt durch die Anzahl der Getesteten
- der positiv prädiktive Wert (PPV), definiert als die Anzahl der richtig positiven Testergebnisse se geteilt durch die Anzahl aller positiven Testergebnisse

Alle drei Parameter hängen zum einen von Alter und Geschlecht der Getesteten ab. Dies ließe sich aber ggf. durch Erhebung der entsprechenden Informationen und entsprechender Adjustierung berücksichtigen. Gleichzeitig hängen aber alle drei Parameter auch von der Screening-Vorgeschichte der Getesteten ab.

Zur Veranschaulichung wird im Folgenden für die drei Parameter gezeigt, wie sie sich in einer niederländischen Kohorte unterschieden, je nachdem ob die Personen an einer, an zwei oder an drei Screening-Runden teilgenommen hatten (vgl. Ref. 33, Tabelle 3):

	Einmalige Teil-	Zweimalige	Dreimalige Teil-	p-Wert
	nahme	Teilnahme	nahme	
PR	11.7%	8.7%	4,6%	<0,001
DR (fortgeschrittene	4,6%	1,4%	1,0%	<0,001
Neoplasien)				
PPV (fortgeschrittene	41,9%	16,3%	22,2%	0,01
Neoplasien)				

Würde man zwei Testverfahren basierend auf diesen Parametern vergleichen, könnte man ohne Kenntnis der Screening-Vorgeschichte zum Schluss kommen, dass Test A "schlechter" ist als Test B. In Wirklichkeit könnte es aber sein, dass sich nur die Screening-Vorgeschichte der mit Test A bzw. Test B Getesteten unterschied. Das gleiche Problem würde auftreten, wenn man Test A im Zeitverlauf basierend auf diesen Parametern evaluiert. Man könnte zu dem Schluss kommen, dass sich Test A seit der letzten Evaluation verschlechtert hat. In Wirklichkeit könnte es aber wiederum sein, dass sich nur die Screening-Vorgeschichte der im Zeitintervall 1 vs. Zeitintervall 2 Getesteten unterschied.

Die Adjustierung dieser Parameter bzgl. der Screening-Vorgeschichte zur besseren Vergleichbarkeit ist unmöglich. Dies würde erfordern, dass man zunächst die genaue Screening-Vorgeschichte der Getesteten kennt (wer hat wann und wie oft an welchem Test teilgenommen), was vielleicht noch zu erheben wäre. In einem nächsten Schritt wäre es aber erforderlich, eben aus diesen Angaben die zu erwartenden Prävalenzen fortgeschrittener Neoplasien zu schätzen, um die Parameter danach adjustieren zu können (und zusätzlich müssten Alter und Geschlecht berücksichtig werden). Für entsprechende Schätzungen liegen keine Daten vor, d.h Adjustierungen wären rein hypothetisch. Hinzu kommt, dass der Schwellenwert der

in der Vergangenheit verwendeten Tests bekannt sein müsste. Würde man also diese Parameter nutzen, um für qualitative iFOBTs zu beurteilen, ob der klinische Schwellenwert adäquat ist, ergibt sich die paradoxe Situation, dass man genau zu dem Annahmen machen müsste, was man eigentlich beurteilen will.

Um die Problematik der Screening-Vorgeschichte zu umgehen könnte man überlegen, die Parameter ausschließlich für Personen zu ermitteln, die zum ersten Mal den Stuhlbluttest durchführen. Wie man aber aus verschiedenen Datenquellen weiß, hatten in Deutschland bereits 50-Jährige zu einem nicht unerheblichen Teil (ca. 20-25%) eine Koloskopie in der Vergangenheit (34), d.h. auch dies müsste man berücksichtigen, da es die Prävalenz fortgeschrittener Neoplasien und damit die Parameter beeinflusst. Die zu einer etwaigen Adjustierung notwendige Information wäre aber im Rahmen des Screening-Programms nicht verfügbar. Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass sich der Zufall dafür sorgt, dass sich die Getesteten hinsichtlich ihrer Screening-/Koloskopie-Vorgeschichte für die einzelnen iFOBTs nicht unterscheiden.

Ein weiteres Problem der Nutzung dieser Parameter im Rahmen der Qualitätssicherung einzelner iFOBTs ist, dass sie nicht empfindlich genug sind, um z.B. Chargen-Schwankungen aufzudecken, da aufgrund der großen Fallzahlen, die es zur präzisen Schätzung der Parameter benötigt, diese Chargenschwankungen kaum von Zufallsschwankungen zu unterscheiden wären.

Alles in allem können und sollten diese Parameter zwar im Rahmen der Programm-Evaluation zusammen mit anderen Parametern (z.B. Abklärungsrate etc.) ermittelt werden. Sie sind aber nicht eindeutig interpretierbar und wären damit als Qualitätsindikatoren zur Unterscheidung von "guten" und "schlechten" Tests angreifbar.

Die für die PR, DR und PPV geschilderte Problematik hinsichtlich der Screening- bzw. Koloskopie-Vorgeschichte betreffen auch die von Brenner et al. Vorgeschlagene Methode zur Schätzung des positiven Likelihood ratios (LR+) (35). Auch dies ist nicht eindeutig interpretierbar und wäre angreifbar, wenn es zur Unterscheidung von "guten" und "schlechten" Tests eingesetzt werden würde. Beispielsweise würde man mit der vorgeschlagenen Methode (die die Auswirkungen der Screening-Vorgeschichte unberücksichtigt lässt) basierend auf den Daten von van Roon et al. (25, Tabelle 3) für den gleichen Test ein LR+ von ~6,25 in der ersten Runde, und ein LR+ von ~4,65 in der zweiten Runde ermitteln. Dies würde vortäuschen, dass ein Test "schlechter" geworden ist, was aber in Wirklichkeit nur auf die veränderte Prävalenz zu erkennender Läsionen zurückzuführen ist.

### Anlage 4 –Kosten-Effizienz-Rechnung CARE diagnostica

Tabelle 1. Kosten-Effizienz Rechnungen

	1	iFOBT		
		(immoCARE)	iFOBT	
		Sez. > 90 %	Spez. ~ 80 %	gFOBT
1	Bevölkerung ab 50 Jahre, Mio		33	
2	mit Karzinome, tsd		298	
3	mit fortg. Adenome, tsd		1357	
4	mit Adenomen, tsd		5793	
5	Teilnahmerate	30%	30%	20%
6	Kosten pro Test	10	10	3
7	Jahrliche Stuhltests, Mio	9,93	9,93	6,6
8	Testskosten, Mio Euro	99,3	99,3	19,8
9	Positivitätsrate	5,8% [2]	22,0% [2]	4,5% [2]
10	Sensitivität Karzinome	91% [17]	74% [18]	24% [17]
11	Sensitivität fortg. Adenome	25,4% <sup>[2]</sup>	59,0% [2]	9,4% [2]
12	Sensitivität Adenome	11,4% [2]	36% [2]	5,4% [2]
13	Spezifität	97% [2]	80% [2]	96% [2]
14	Jahrliche Koloskopien, tsd	576	2185	297
15	Kosten pro Koloskopie	175	175	175
16	Gesamtkosten Koloskopien, Mio Euro	101	382	52
17	Falsch-positiv, tsd	297,9	1986	264
18	gefundene Karzinome, tsd	81	66	14
19	gefundene fortg. Adenome, tsd	103	240	25
20	gefundene Adenome, tsd	198	626	62
21	Insgesamt Komplikationen [7]	1325	5025	683
22	kardiopulmonale Komplikationen	346	1311	178
23	Blutungen	864	3277	446
24	Perforationen	115	437	59
25	Nicht gefundene Karzinome, %	73	72	95
26	Nicht gefundene fortg. Adenome, %	92	82	98
27	Dekadekosten pro Screening, Mio	6752	22839	3168
28	Nicht gefundene Karzinome, nach 10			
	Jahre, %	4	8	61
29	Nicht gefundene fortg. Adenom, nach 10			
	Jahre, %	45	14	83
30	Kosten-Effizienz pro gefundene fortg.			
	Läsion, Euro/ Läsion	6566	15890	9070