

# Kolonkrebbs-Screening mittels Stuhlbluttests

Ergebnisbericht

---

Im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit



# Kolonkrebbs–Screening mittels Stuhlbluttests

Nationaler Bericht Österreich basierend auf dem EUnetHTA Core–Bericht

Autorinnen/Autoren

Gesundheit Österreich GmbH:

Anna–Theresa Renner

Julia Bobek

Ingrid Rosian–Schikuta

Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger:

Gottfried Endel

Ingrid Wilbacher

Projektassistenz:

Brigitte Marsteurer

Wien, im Dezember 2014

Im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit

ZI. P4/3/4724

Herausgeber und Verleger: Gesundheit Österreich GmbH, Stubenring 6, 1010 Wien,  
Tel. +43 1 515 61, Fax +43 1 513 84 72, Homepage: [www.goeg.at](http://www.goeg.at)

Der Umwelt zuliebe:

Dieser Bericht ist auf chlorfrei gebleichtem Papier ohne optische Aufheller hergestellt.

# Inhalt

Tabellen .....	IV
Abbildungen.....	IV
Abkürzungen.....	V
Glossar.....	VI
1 Einleitung .....	1
1.1 Methodik .....	1
1.2 Nationale Adaptierung .....	2
2 Hintergrund.....	3
2.1 Medizinischer Hintergrund .....	3
2.2 Technologie und derzeitige Verwendung.....	7
2.3 International .....	9
2.4 Österreich.....	12
3 Medizinische Evidenz.....	17
3.1 Effektivität .....	17
3.2 Sicherheit .....	21
4 Systemrelevante Perspektiven .....	25
4.1 Wirtschaftlichkeit und Kosten .....	25
4.2 Organisation .....	28
4.3 Soziales und Ethik.....	35
4.4 Rechtliche Aspekte.....	38
5 Zusammenfassende Diskussion .....	42
6 Literatur .....	44

# Tabellen

Tabelle 2.1:	Tumorstadien .....	3
Tabelle 2.2:	Risikofaktoren an einem Kolorektalkarzinom zu erkranken.....	4
Tabelle 2.3:	Leitlinie des National Institute for Health and Care Excellence (NICE).....	6
Tabelle 2.4:	Leitlinie des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) .....	7
Tabelle 2.5:	Anteil Sterbefälle 2012 durch bösartige Neubildungen des Dickdarms (C 18) an gesamt Sterbefällen (pro Bundesland) (standardisiert auf 100.000EW, Männer und Frauen gesamt).....	13
Tabelle 2.6:	Dickdarm und Enddarm (C18–C21) – Krebsmortalität (Sterbefälle pro Jahr), Österreich ab 1983 .....	13
Tabelle 2.7:	Dickdarm und Enddarm (C18–C21) – Krebsinzidenz (Neuerkrankungen pro Jahr), Österreich ab 1983 .....	14
Tabelle 2.8:	Dickdarm und Enddarm (C18–C21) – Krebsinzidenz nach Stadium, Jahresdurchschnitt (2009/2011).....	15
Tabelle 3.1:	Einflussfaktoren auf die Testgenauigkeit und Effektivität von FIT .....	19
Tabelle 3.2:	Zusammenfassung Literatur zu Komplikationen bei der Koloskopie .....	22
Tabelle 4.1:	„Unit costs“ von FIT, gFOBT, diagnostischem Follow-up und Behandlungen in Euro.....	26
Tabelle 4.2:	Übergangswahrscheinlichkeiten eines Screening-Programms .....	34
Tabelle 4.3:	Modellergebnisse zu notwendigen Koloskopiekapazitäten nach FIT bzw. gFOBT .....	35
Tabelle 4.4:	Übersicht der rechtlichen Aspekte .....	41
Tabelle 5.1:	Vor- und Nachteile von FIT und gFOBT.....	42
Tabelle 5.2:	Einflussfaktoren auf die Teilnahme an einem CRC-Screening-Programm .....	43

# Abbildungen

Abbildung 2.1:	Mortalität durch bösartige Neubildungen des Kolons, Rektums und Anus .....	10
Abbildung 2.2:	Inzidenz bösartige Neubildungen des Kolons, Rektums und Anus.....	11
Abbildung 4.1:	Patientenpfade bei Dickdarm-Screening mit FIT oder gFOBT .....	34

# Abkürzungen

ABGB	Allgemeines Bürgerliches Gesetzbuch
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CRC	Kolorektalkarzinom/Dickdarmkrebs
CT	Computertomographie
CUR	Gesundheitsproblem und aktuelle Verwendung der Technologie (engl. Health Problem and Current Use)
ECO	Kosten und ökonomische Evaluation (engl. Costs and Economic evaluation)
EFF	Effektivität (engl. Effectiveness)
ETH	Ethische Aspekte (engl. Ethical aspects)
EUnetHTA	Europäisches Netzwerk für HTA
FDA	Food and Drug Administration
FIT	Immunochemischer Stuhlbluttest (engl. faecal immunochemic test)
FOBT	Stuhlbluttest (faecal occult blood test)
gFOBT	Guaiac-basierter Stuhlbluttest (engl. guaiac-based faecal occult blood test)
GÖG	Gesundheit Österreich GmbH
HTA	Health Technology Assessment
HVB	Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
LEG	Rechtliche Aspekte (engl. Legal aspects)
MRT	Magnetresonanztomographie
ORG	Organisatorische Aspekte (engl. Organisational aspects)
PET-CT	Positronen Emissions Tomographie Computertomographie
QALY	Qualitätsadjustierte Lebensjahre (engl. Quality adjusted life-years)
RCT	randomized controlled trial
SAG	Sicherheit (engl. Safety)
SOC	Soziale Aspekte (engl. Social aspects)
TEC	Beschreibung sowie technische Merkmale der Technologie (engl. Description and technical characteristics of technology)

# Glossar

CT Kolonographie	Koloskopie mittels Computertomographie (auch „virtuelle Koloskopie“)
Domain	Kapitel des EUnetHTA Core Berichts
Kolon	Dickdarm
Koloskopie	Darmspiegelung (engl. Colonoscopy)
Positivrate	Anzahl der positiv gescreenten Screening-Teilnehmer
Rektum	Mastdarm
Screening	Systematisches Testverfahren in der Medizin um möglichst früh das Vorliegen einer Krankheit oder von Risikofaktoren zu erkennen
Sensitivität	Fähigkeit eines Tests, tatsächlich positive Proben (kranke Personen) als positiv (krank) zu identifizieren
Sigmoid	Enddarm
Spezifität	Fähigkeit eines Tests, tatsächlich negative Proben (gesunde Personen) als negativ (gesund) zu identifizieren
Sigmoidoskopie	Darmspiegelung mit kürzerer Reichweite als Koloskopie
maligne	bösartig

# 1 Einleitung

EUnetHTA bildet ein Netzwerk für Wissenschaftler aus allen EU-Staaten, Norwegen und der Schweiz, die gemeinsam Fragestellungen zu Gesundheitsthemen in einheitlicher Methodik bearbeiten und Health Technology Assessment (HTA)-Berichte anhand des EUnetHTA Core Models® erstellen. Der EUnetHTA Core-Bericht „Fecal Immunochemical Test (FIT) versus Guaiac-based fecal occult blood test (FOBT) for colorectal cancer screening“ beschäftigt sich mit der Frage, ob für ein bevölkerungsweites Kolorektalkarzinom (CRC)-Screening ein Guaiac-basierter oder ein immunochemischer Stuhltest auf okkultes Blut effektiver (= testgenauer), kosteneffektiver und sicherer ist. Die Auseinandersetzung bezieht auch organisatorische, ethische, soziale sowie rechtliche Fragen mit ein.

Der EUnetHTA Core-Bericht ist hier <http://mekat.hi.fi/htacore/ViewCover.aspx?id=206>, oder über die Webseite der EUnetHTA <http://www.eunetha.eu/> abrufbar.

## 1.1 Methodik

Im EUnetHTA Core-Bericht wurden als Zielpopulation über 50-jährige Personen mit durchschnittlichem Risiko an einem kolorektalem Karzinom zu erkranken, gewählt. Grund dafür ist eine Empfehlung des Europäischen Rats, der für Personen im Alter von 50 bis 74 Jahren Tests auf okkultes Blut im Stuhl empfiehlt. Verglichen werden zwei Stuhlbluttests, ein Guaiac-basierter (gFOBT) mit einem immunochemischen (FIT) Test, wobei beide Tests Vorstadien des kolorektalen Karzinoms (nicht-malignes bzw. malignes Adenom) über das Ausscheiden von geringen (nicht sichtbaren) Blutmengen mit dem Stuhl detektieren sollen.

Die Basisliteratur wurde zentral in den Literaturdatenbanken Medline, Embase und der Cochrane Library gesucht (die genaue Suchstrategie findet sich im EUnetHTA Core-Bericht). Zu einigen speziellen Fragestellungen wurden zusätzlich spezifische, systematische Literaturrecherchen, Handsuche oder Befragungen durchgeführt.

Das Core HTA Model für diagnostische Verfahren gliedert die Evidenzaufbereitung in neun Domains (wird hier entsprechend der EUnetHTA-Terminologie verwendet):

1. Gesundheitsproblem und aktuelle Verwendung der Technologie (engl. Health Problem and Current Use of the Technology – CUR)
2. Beschreibung sowie technische Merkmale der Technologie (engl. Description and technical characteristics of technology – TEC)
3. Sicherheit (engl. Safety – SAF)
4. Effektivität (engl. Effectiveness – EFF)
5. Kosten und ökonomische Evaluation (engl. Costs and economic evaluation – ECO)

6. Organisatorische Aspekte (engl. Organisational aspects – ORG)
7. Soziale Aspekte (engl. Social aspects – SOC)
8. Ethische Analyse (engl. Ethical analysis – ETH)
9. Rechtliche Aspekte (engl. Legal aspects – LEG)

Der EUnetHTA Core-Bericht wurde der „Stakeholder Advisory Group“ (SAG) zu Prüfung und Feedback vorgelegt sowie einer öffentlichen Konsultation (engl. Public consultation) unterzogen.

## 1.2 Nationale Adaptierung

Die vorliegende Arbeit fasst die Ergebnisse des EUnetHTA Core-Berichts zusammen und ergänzt diese um relevante Informationen für Österreich. Die Quellenangaben finden sich, so nicht extra ausgewiesen, vollständig im EUnetHTA Core-Bericht. Die ursprünglichen Core-HTA-Domänen wurden im Sinne einer besseren Übersicht drei Kapiteln zugeordnet: Hintergrund (CUR und TEC), Medizinische Evidenz (EFF und SAF) und systemrelevante Perspektiven (ECO, ORG, ETH und SOC und LEG).

## 2 Hintergrund

### 2.1 Medizinischer Hintergrund

#### Krankheitsbild

Ein kolorektales Karzinom (auch Darmkrebs) ist eine bösartige Wucherung im Dickdarm (Kolon) oder im Mastdarm (Rektum). Meist entsteht der Darmkrebs aus gutartigen Neubildungen, sogenannten Polypen (Adenome). Die meisten Darmkarzinome entwickeln sich aus nicht-malignen Adenomen (Polypen), die im Zuge einer Darmspiegelung (Koloskopie) entfernt werden können. Damit besteht für ein kolorektales Karzinom (engl. colorectal cancer – CRC) die Chance auf Früherkennung im Rahmen eines Screenings<sup>29,54</sup>. Die ICD-10-Kodierungen (Version 2010) für CRC sind C18–21 (Bösartige Neubildung des Kolons, am Rektosigmoid, des Rektums und des Anus und des Analkanals).

Tabelle 2.1:  
Tumorstadien

Dukes-Klassifikation	UICC-Stadien (TNM <sup>a</sup> -Klassifikation)	Beschreibung	5-Jahres-Überlebensrate
A	» Stadium I A » (T1, N0, M0) » Stadium I B » (T2, N0, M0)	» Infiltration der Tela submucosa » Infiltration der Tunica muscularis	90 %
B	» Stadium II A » (T3, N0, M0) » Stadium II B » (T4, N0, M0)	» Infiltration der Subserosa » Infiltration von Nachbarorganen oder des Bauchfells	70 % 65 %
C	» Stadium III A » (T 1/2, N1, M0) » Stadium III B » (T 3/4, N1, M0) » Stadium III C » (T 1/2/3/4, N2, M0)	» Metastasen in ein bis drei perikolischen (perirektalen) Lymphknoten + T 1/2 » Metastasen in ein bis drei perikolischen (perirektalen) Lymphknoten + T3, T4 » Metastasen in mehr als drei perikolischen (perirektalen) Lymphknoten + T 1/2/3/4	60 % 35 % 25 %
D	» Stadium IV » (T 1/2/3/4, N 1/2/3, M1)	» Fernmetastasen + T 1/2/3/4 und N 1/2/3	7 %

a) TNM = Tumor, Nodes (Lymphknoten), Metastasen

Quelle: Gallagher et al. 2012<sup>29</sup>, Darstellung: GÖG

Die Dauer der Entwicklung eines CRC aus einem Adenom ist nicht erforscht, es wird aber geschätzt, dass sie zumindest zehn Jahre beträgt. Diese lange Latenzphase bietet ein gutes Zeitfenster für die Früherkennung. Wenn in der Adenom-Phase entdeckt, kann die Adenomabtragung (Polypenabtragung) der Entwicklung eines Karzinoms vorbeugen. Auch eine Abtragung in der ersten malignen Vorstufe führt zu einer besseren Prognose<sup>61</sup>.

## Epidemiologie

Das kolorektale Karzinom (CRC) ist das dritthäufigste Karzinom weltweit, das zweithäufigste in entwickelten Ländern, und die zweithäufigste Krebstodesursache in England (UK). In den USA verursacht CRC zehn Prozent der Krebs-assoziierten Todesfälle. Die Inzidenz steigt ab einem Alter von 50 Jahren, das mittlere Diagnosealter liegt zwischen 60 und 65 Jahren. Verschiedene Faktoren können das Risiko für CRC beeinflussen.

Tabelle 2.2:  
Risikofaktoren an einem Kolorektalkarzinom zu erkranken

Faktoren, die das Risiko erhöhen	Faktoren, die das Risiko senken
<ul style="list-style-type: none"> <li>» Umweltfaktoren (die Prävalenz ist in entwickelten Ländern und im städtischen Bereich höher)</li> <li>» Bevorzugte sozioökonomische Gruppen</li> <li>» Hypercholesterinämie</li> <li>» Koronararterienerkrankungen</li> <li>» Ernährung mit geringen Ballaststoffanteilen und hohem tierischem Fettanteil</li> <li>» Akromegalie</li> <li>» Lebensstilfaktoren wie Fettleibigkeit, Rauchen, Zuckerkonsum</li> <li>» Familienanamnese</li> <li>» 10 Jahre bestehende ulcerative Colitis oder Crohn Colitis</li> <li>» &gt;15 Jahre bestehende Ureterosigmoidostomie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Langzeit Kalzium reiche Ernährung, gemüserreiche Ernährung, Knoblauch</li> <li>» Bewegung</li> <li>» Tägliche Aspirineinnahme (nach 5 Jahren täglicher Aspirineinnahme ist das Risiko für alle gastrointestinalen Krebsarten um 35 % geringer)</li> <li>» Einnahme von anderen NSAIDs</li> </ul>

Quelle: Gallagher et al. 2012<sup>29</sup>, Darstellung: GÖG

In entwickelten Ländern bilden sich etwa bei 40 Prozent der Bevölkerung ein oder mehrere Adenome in ihrer Lebenszeit, die Mehrzahl dieser Adenome bleibt ungefährlich, bei 5,6 Prozent der Bevölkerung entsteht daraus ein Karzinom.

Europäische Länder haben in der globalen Statistik die höchsten Werte bei Inzidenz und Mortalität <sup>28</sup>. Dickdarmkrebs ist die zweithäufigste Krebserkrankung nach Brustkrebs (13,5 Prozent aller bösartigen Erkrankungen) und betrifft 12,9 Prozent aller neu diagnostizierten Krebsfälle innerhalb der europäischen Population (Männer 12,8 Prozent, Frauen 13,1 Prozent).

Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Adenom entsteht, steigt mit zunehmendem Alter. In einem Alter von 60 bis 70 Jahren haben fünf Prozent der asymptomatischen Personen einen Polyp von >1cm Größe oder Krebs ohne Symptome. Bis zu 50 Prozent haben ein Adenom von zumindest <1cm Größe. Etwa fünf Prozent der CRC sind genetisch bedingt. Die Krebsmanifestation beginnt dann früher, etwa in einem Alter von 40 bis 50 Jahren <sup>54</sup>.

## Behandlung

### *Adenome*

Entfernen der Adenome im Zuge der Koloskopie und weitere Beobachtung reduzieren das Risiko für die Entwicklung eines CRC um etwa 80 Prozent. Insgesamt liegt das Risiko, dass ein Adenom nicht entdeckt wird oder schwierig zu erfassen ist (z. B. flache Adenome), bei 20 Prozent. <sup>29</sup>.

### *Lokalisiertes Tumorgeschehen*

Chirurgische Resektion des Dickdarmsegments mit dem Tumor. Die präoperative Auswertung zur Beurteilung der Prognose und des chirurgischen Umfangs inkludiert eine Koloskopie, ein Lungenröntgen, Analyse der Leberwerte im Blut, der Tumormarker (Carcinoembryonales Antigen, CEA) im Plasma und eventuell eine abdominelle Computertomographie (CT) <sup>29</sup>.

### *Rektalkarzinom*

Adjuvante Strahlentherapie des Beckens (mit oder ohne begleitende 5-Fluoruracil-Chemotherapie) verringert die lokale Neuentstehungsrate des Rektalkarzinoms, die Bestrahlung kann die Operabilität und lokale Kontrolle bei Patienten/Patientinnen mit Kolorektalkarzinom verbessern. Die totale mesorektale Resektion ist effektiver als die konventionelle anteroposteriore Resektion.

Adjuvante Chemotherapie senkt die Neuentstehungsrate und erhöht das Überleben im Stadium C (III); der positive Effekt der adjuvanten Chemotherapie ist für Stadium B (II) Tumoren nicht nachgewiesen; periodische Kontrolle von Serum CEA ist sinnvoll für die weitere Therapie und die Ermittlung von Neuentstehung des Tumors. Der Follow-up nach Resektion im Gesunden erfolgt durch jährliche Tests der Leberwerte, komplettes Blutbild und radiologische Routine-Untersuchung. <sup>29</sup>.

### *Fortgeschrittene Tumore (lokal nicht resezierbar oder metastasierend)*

Systemische Chemotherapie, intraarterielle Chemotherapie oder Bestrahlung können palliativ die Symptome von Lebermetastasen lindern. Bei entsprechender Selektion der Patienten/Patientinnen mit gutem Allgemeinzustand und bei denen Magnetresonanztomographie (MRT) und Positronen Emissions Tomographie Computertomographie (PET-CT) keine extrahepatischen Geschehen zeigen, kann lokale Behandlung das Überleben in guter Qualität verlängern.

Kleine Läsionen können abgetragen werden; größere Läsionen werden mit Leberteilresektion oder einem kombinierten Ansatz entfernt. Das Langzeitüberleben ohne Neuentstehung wird mit bis zu 20 Prozent berichtet für Patienten/Patientinnen nach fünf Jahren und einem einzelnen Tumor von kleiner als 4 cm Größe.

Fortgeschrittenes CRC wird bei etwa 30 Prozent der Patienten/Patientinnen mit gering toxischen Chemotherapieschemata über 12 bis 14 Monate erfolgreich behandelt. Mit zusätzlicher Gabe von Irinotecan oder Oxiliplatin kann dieser Patientenanteil auf bis zu 55 Prozent ansteigen und ein Überleben von bis zu 18 Monaten beobachtet werden, allerdings um den Preis erhöhter Toxizität <sup>29</sup>.

### *Analkarzinom*

Strahlen- plus Chemotherapie führen zu gutem Ansprechen bei 80 Prozent, wenn der Primärherd kleiner als 3 cm ist. Für Patienten/Patientinnen mit großen Läsionen oder mit wiederkehrenden Tumoren nach Chemo- und Strahlentherapie bleibt eine abdominoperineale Resektion mit endständiger Kolostomie <sup>29</sup>.

### *Kolorektalkarzinom*

Zur Behandlung eines Kolorektalkarzinoms wurden zwei Leitlinien gefunden. Diese sind in Tabelle 2.3 und Tabelle 2.4 zusammengefasst.

Tabelle 2.3:

Leitlinie des National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

<b>Stadium I Kolorektalkarzinom</b>
Chirurgische Resektion mit weiterer Behandlung jener Patienten, deren Tumor nicht ausreichend entfernt wurde (weniger als 1 mm)
Die weitere Behandlung für Patienten mit lokalem pathologisch bestätigtem Stadium-I-Karzinom soll multidisziplinär und unter Bedachtnahme auf die pathologischen Charakteristika der Läsion, zu erwartende Ergebnisse und vorangegangene Behandlungen erfolgen.
<b>Nachbetreuung nach kurativer Resektion</b>
Regelmäßige Nachuntersuchung mit mindestens zwei CT des Thorax, Abdomens und Beckens in den ersten drei Jahren, regelmäßige Serum Carcinoembryonic Antigen Tests (mindestens alle 6 Monate in den ersten drei Jahren).
Fortgeschrittenes und metastasierendes Kolorektalkarzinom
Chemotherapie

Quelle: NHS 2011<sup>47</sup>, Darstellung: GÖG

Tabelle 2.4:

Leitlinie des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

<b>Kolorektalkarzinom</b>
Laparoskopische oder offene chirurgische Abtragung
Patienten im Stadium III sollten zusätzlich Chemotherapie erhalten.
Second-line-Chemotherapie sollte weiters für Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom und gutem Allgemeinzustand mit adäquater Organfunktion in Betracht gezogen werden.
<b>Rektalkarzinom</b>
Patienten mit moderatem Risiko lokaler Wiederentstehung bei totaler mesorektaler chirurgischer Exzision soll eventuell eine präoperative Strahlentherapie angeboten werden.
Patienten, bei denen eine Tumorverkleinerung (downstaging) erreicht werden soll, sollen eine präoperative Strahlentherapie in Kombination mit Chemotherapie erhalten.

Quelle: SIGN 2011<sup>57</sup>, Darstellung: GÖG

## 2.2 Technologie und derzeitige Verwendung

Polypen im Rektum und Sigmoid werden oft durch rektale Blutungen entdeckt, produzieren in der Regel aber, mit der Ausnahme von großen zottenförmigen Adenomen, wenige Symptome. Es gibt mehrere Arten der Früherkennung von kolorektalen Karzinomen. Grob können sie in endoskopische und radiologische Methoden (z. B. Koloskopie) und Stuhlbluttests (Guaiac-basierter oder immunochemischer Stuhlbluttest, Fäkale DNA-Tests) unterteilt werden.

Das in diesem Bericht analysierte Screeningverfahren, FIT bzw. iFOBT (Fecal immunochemical test bzw. Immunochemical fecal occult bleeding test; dt. Immunochemischer Stuhlbluttest), gehört zur Klasse der Tests auf okkultes Blut im Stuhl. Die Markteinführung fand im Jahr 2001 in den USA statt. Das Ziel ist die frühzeitige Diagnostik in einem gut therapierbaren Stadium und die Prävention durch die Entfernung gutartiger Vorstufen, sogenannter Adenome. Die diagnostische Vergleichsintervention ist der sogenannte gFOBT (guaiac based fecal blood test; dt. Guaiac-basierter Stuhlbluttest), der schon seit vielen Jahren eine etablierte Methode zur Detektion von Blut im Stuhl ist.

### Zielpopulation

Die Zielpopulation für ein CRC-Screening sind asymptomatische Personen mit mittlerem Erkrankungsrisiko beiderlei Geschlechts im Alter zwischen 50 und 75 Jahren. Ähnliche Altersangaben (50–74 Jahre) finden sich auch in den Empfehlungen des Rats der Europäischen Union (EU)<sup>44</sup>.

Personen mit individuell erhöhtem Risiko für ein CRC sind nicht Zielpopulation eines bevölkerungsweiten Screenings.

Aufgrund mangelnder Studien bezüglich spezifischer Altersempfehlung für Screeningprogramme mit FIT wird auf die – begrenzte – Evidenz zum optimalen Altersbereich für andere Stuhlbluttests

zurückgegriffen. Altersgruppen für ein nationales Screeningprogramm sollten zumindest Personen im Alter zwischen 60 und 64 Jahren einschließen, bei denen CRC-Inzidenz und –Mortalität hoch sind und die verbleibende Lebenserwartung noch beträchtlich ist. Der Altersbereich kann auch auf jüngere und ältere Personen in entsprechender Balance zwischen Risiko und Nutzen sowie vorhandener Ressourcen ausgeweitet werden (Level of the evidence VI – B).<sup>54</sup>

## Stuhlbluttests

Guaiac-basierte Tests auf okkultes Blut im Stuhl (Guaiac-based Faecal Occult Blood; gFOBT) sind in randomisierten Vergleichsstudien (randomized controlled trial, RCT) die am häufigsten untersuchten Screening Tests auf CRC. Das Screening mit gFOBT Tests ist eine etablierte Methode. Der Nachteil liegt in der relativ geringen Sensitivität, die viele negative Koloskopien zur Folge hat. Die gFOBT-Sensitivität beträgt rund 50 Prozent für CRC; die Spezifität für Tumore und Polypen liegt bei 25 bis 40 Prozent. Von allen FOBT-positiven Patienten/Patientinnen im UK National Bowel Cancer Screening Programme (NHS BCSP) haben 10 Prozent CRC, 40 Prozent Adenome und 50 Prozent ein unauffälliges Colon. Falsch positive Ergebnisse des gFOBT können durch das Essen von rotem Fleisch, Eisen, Azetylsalicylsäure-Einnahme, Blutungen im oberen Bereich des Verdauungstraktes verursacht sein, falsch negative Ergebnisse durch Vitamin-C-Aufnahme und intermittierendes Bluten. Die Diät-Einschränkungen für Personen vor Anwendung des gFOBT können die Akzeptanz bei Patienten/Patientinnen beeinträchtigen. Im Bereich des gFOBT sind mehrere verschiedene Tests mit variierender Sensitivität und Spezifität verfügbar.<sup>73</sup>

Immunochemische Tests nutzen einen dem menschlichen Globin ähnlichen spezifischen Antikörper, eine Proteinkomponente des Hämoglobins, um okkultes Blut im Stuhl zu detektieren. Immunochemische Tests haben verbesserte Testeigenschaften im Vergleich zu Guaiac-basierten Tests, weil diätetische Einflüsse wegfallen und sie spezifischer auf Blut aus dem distalen Gastrointestinaltrakt reagieren. Sie können daher aus analytischer und aus klinischer Sicht größere Sensitivität und Spezifität erreichen. Die Messung kann automatisiert durchgeführt werden und im Labor kann jener Hämoglobinkonzentrationswert gewählt werden, nach welchem der Test als positiv gewertet wird. Dies bedeutet, dass der Schwellenwert, ab dem das Laborgerät die Stuhlprobe als positiv wertet, angepasst werden kann. Derzeit ist eine Fülle an qualitativen und quantitativen Tests mit unterschiedlicher Sensitivität und Spezifität verfügbar (z. B. Hem-SP/MagStream H, Fujirebio Inc. Japan; OC-Sensor, Eiken Chemical Co., Japan; FOB Gold, Medinostics Products Supplier; Sentinel Diagnostics SpA, Italien).

Fäkale DNA-Tests repräsentieren eine neue Gruppe von Stuhltests, die dazu entwickelt wurden, molekulare Abnormalitäten einer Krebs- oder Krebsvorstufenläsion auszumachen. Zwei Tests sind dazu verfügbar: PreGen Plus und ColoSure (single marker fecal DNA assay for methylated vimentin), vorgesehen für Personen, bei denen kein invasiveres CRC-Screening gemacht werden kann. Die Autoren des 2012 publizierten AHRQ HTA-Berichts fanden unzureichende Beweislage für die diagnostische Genauigkeit der DNA-Tests bei einem Screening asymptomatischer Personen mit mittlerem CRC-Risiko. Zudem ist die Evidenz für eventuelle Schäden, analytische Validität und Testakzeptanz im Vergleich zu anderen Screeningmodalitäten unzureichend.

## 2.3 International

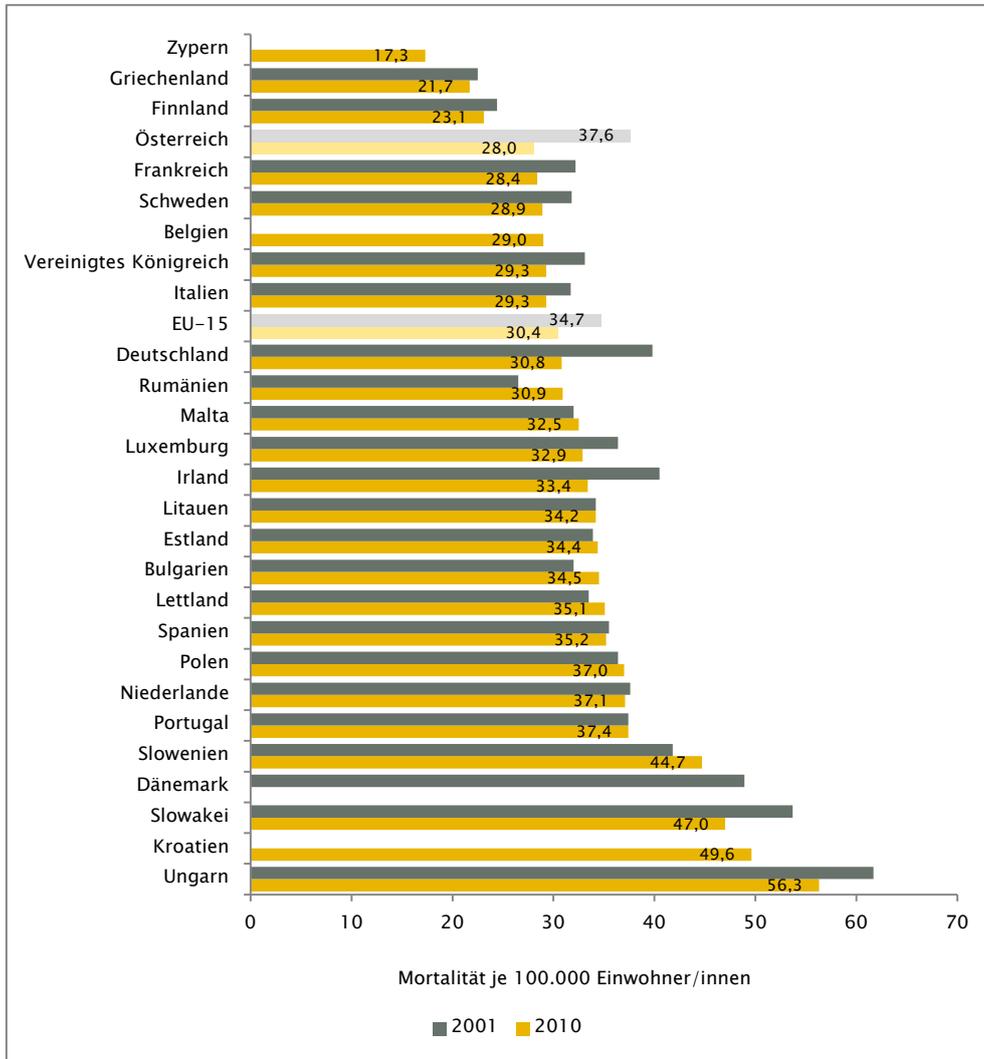
Mehrere Länder haben organisierte CRC-Screening-Programme mit verschiedenen Strategien. Stuhlbluttests sind dabei vielerorts implementiert, es bestehen jedoch Unterschiede in der Wahl der angewandten Tests (FIT oder gFOBT). Den Daten des International Cancer Screening Network (ICSN) entsprechend (May 2008) wurden CRC-Screening-Programme mit immunochemischen Techniken in Ungarn und Italien implementiert. Ein nationales CRC-Screening-Programm (SVIT-Programme) mit FIT läuft in Slowenien für die Zielgruppe der 50- bis 69-jährigen Männer und Frauen <sup>46</sup>. FIT ist ebenfalls die bevorzugte Methode für CRC-Screening in Japan und Australien <sup>3</sup>. In Kanada haben drei von sieben Provinzen CRC-Screening-Programme mit FIT implementiert.

Laut aktuellen OECD-Vergleichsdaten laufen in fünf europäischen Ländern jeweils ein national organisiertes Screening-Programm (Finnland, Frankreich, Italien, Polen, und Großbritannien). Im Jahr 2007 wurde der gFOBT als einziges Screening-Instrument in zwölf Ländern verwendet (Bulgarien, Tschechien, Finnland, Frankreich, Ungarn, Lettland, Portugal, Rumänien, Slowenien, Spanien, Schweden, und Großbritannien). Koloskopie war zu dieser Zeit die einzige Methode in Polen. In sechs Ländern werden verschiedene Testarten eingesetzt: FIT und Flexible Sigmoidoskopie in Italien, gFOBT und Koloskopie in Österreich, Zypern, Deutschland, Griechenland, und der Slowakei. In den verbleibenden acht Ländern (Belgien, Dänemark, Estland, Irland, Litauen, Luxemburg, Malta, und den Niederlanden) wurde bisher kein systematisches CRC-Screening implementiert.

### **Mortalität und Inzidenz**

Die Mortalität durch bösartige Neubildungen des Kolons, Rektums und des Anus reduzierte sich in den EU-15-Ländern in den Jahren von 2001 bis 2010 von 35 auf 30 Sterbefälle je 100.000 Einwohner/innen. Ungarn, die Tschechische Republik und Slowakei wiesen mit über 50 Todesfällen je 100.000 Einwohner/innen die höchsten Mortalitätsraten im Jahr 2001 auf. Die drei Länder konnten die Mortalitätsraten in den darauffolgenden zehn Jahren reduzieren, im Jahr 2010 lagen sie jedoch nach wie vor an der Spitze der Mortalität durch bösartige Neubildungen des Kolons, Rektums und Anus (Ungarn: 56,3, Tschechische Republik: 44,9, Slowakei: 47,0 je 100.000 Einwohner/innen). Unter allen dargestellten EU-Ländern konnte die Tschechische Republik die Zahl der Todesfälle im Betrachtungszeitraum am stärksten reduzieren. Die niedrigsten Mortalitätsraten zeigten Griechenland (22,5 bzw. 21,7 je 100.000 Einwohner/innen) und Finnland (24,4 bzw. 23,1 je 100.000 Einwohner/innen). Österreich lag im Jahr 2001 mit 37,4 über dem EU-15-Durchschnitt, konnte jedoch in den darauffolgenden Jahren die Mortalität deutlich reduzieren und lag im Jahr 2010 mit 28,0 Todesfällen je 100.000 Einwohner/innen knapp unter dem EU-15-Durchschnitt.

Abbildung 2.1:  
Mortalität durch bösartige Neubildungen des Kolons, Rektums und Anus

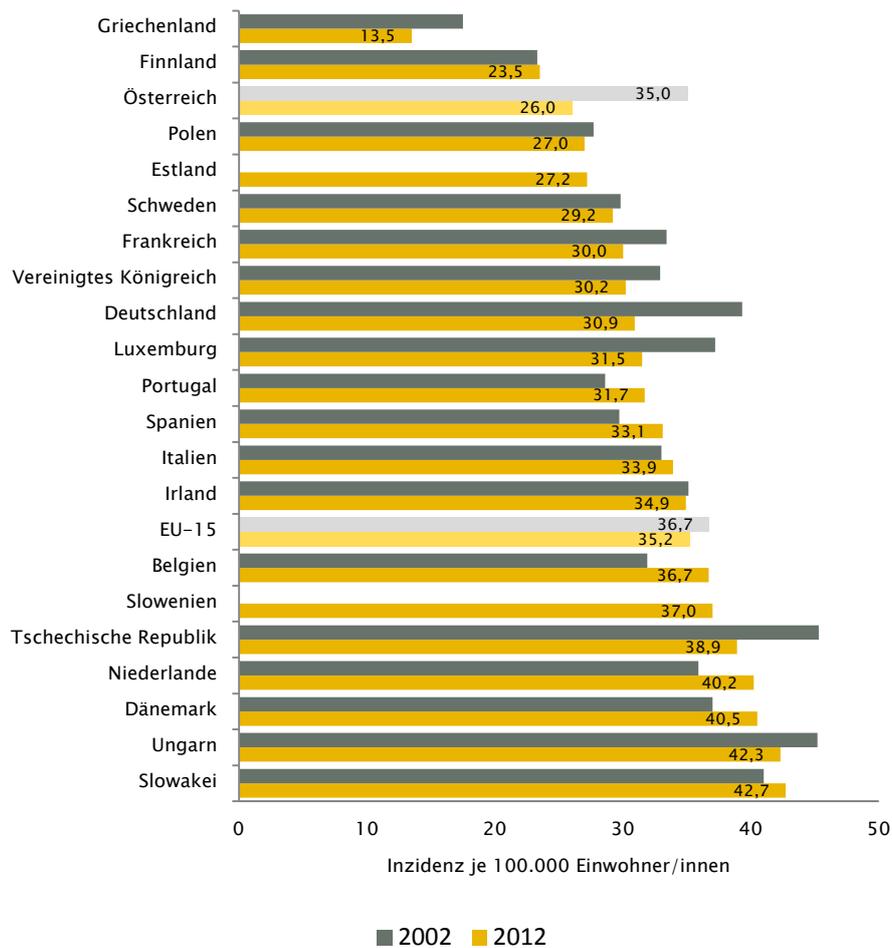


Quelle: Eurostat 2014 <sup>26</sup>, Darstellung: GÖG

Die Inzidenz bösartiger Neubildungen des Kolons ist in den EU-15-Ländern leicht rückläufig. Sie reduzierte sich im Zeitraum 2002–2012 von 36,7 Fällen auf 35,2 Fälle je 100.000 Einwohner/innen. Die höchsten Inzidenzraten wiesen für das Jahr 2002 die Tschechische Republik (45,3 Fälle je 100.000 Einwohner/innen), Ungarn (45,2 Fälle je 100.000 Einwohner/innen) und die Slowakei (41,0 Fälle je 100.000 Einwohner/innen) auf. Im Jahr 2012 lag die Slowakei mit 42,7 Fällen je 100.000 Einwohner/innen gefolgt von Dänemark (40,5 Fälle) und den Niederlanden (40,2 Fälle) an der Spitze der betrachteten Länder. Insgesamt zeigten acht der betrachteten Länder einen Anstieg der Kolon-Inzidenz zwischen den Jahren 2002–2012 (Slowakei, Dänemark, Niederlande, Italien, Belgien, Spanien, Portugal und Finnland). Die niedrigsten Werte wurden in beiden Jahren in Finnland (23,3 bzw. 23,5 Fälle je 100.000 Einwohner/innen) und Griechenland

(17,5 bzw. 13,5 Fälle je 100.000 Einwohner/innen) dokumentiert. Den stärksten Rückgang der Kolon-Inzidenz verzeichnete Österreich im Betrachtungszeitraum. Innerhalb der betrachteten zehn Jahre konnte Österreich die Kolon-Inzidenz von 35,0 auf 26,0 Fälle je 100.000 Einwohner/innen reduzieren. Österreich konnte somit den Abstand zum EU-15-Durchschnitt weiter ausbauen.

Abbildung 2.2:  
Inzidenz bösartige Neubildungen des Kolons, Rektums und Anus



Quelle: OECD 2014 <sup>48</sup>, Darstellung: GÖG

## 2.4 Österreich

In Österreich sind 29 Prozent der Bevölkerung (2011) im Alter zwischen 50 und 74 Jahren und damit in der Zielpopulation für ein CRC-Screening <sup>59</sup>.

In den wissenschaftlichen Grundlagen zur Vorsorgeuntersuchung (VU) Neu für Österreich werden folgende Empfehlungen ausgesprochen <sup>6</sup>:

- » Das Screening soll ab einem Alter von 50 Jahren durchgeführt werden.
- » Es gibt kein Alterslimit nach oben.
- » Alle Personen ab 50 Jahren sollen gescreent werden.

Die VU Neu empfiehlt außerdem folgende optimale Intervalle zu einzelnen Methoden:

- » FOBT jährlich (ob gFOBT oder FIT ist nicht definiert),
- » zusätzlich dazu ab dem Alter von 50 Jahren alle fünf Jahre eine flexible Sigmoidoskopie,
- » alternativ dazu (FOBT, Sigmoidoskopie<sup>1</sup>) kann im Alter ab 50 Jahren eine Koloskopie im Abstand von zehn Jahren durchgeführt werden.

Für Personen, die zur Polypenbildung neigen, sowie Patienten/Patientinnen mit langwierigen chronisch rezidivierenden Dickdarmentzündungen besteht ein erhöhtes Darmkrebsrisiko.

Über die Inanspruchnahme von Stuhlbluttests und Koloskopien als Screening nach kolorektalem Karzinom in Österreich gibt es keine Daten, da die Tests im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung Neu angeboten, und daher nicht gesondert verrechnet werden.. Von jenen Personen über 50 Jahren, die an der Vorsorgeuntersuchung teilnahmen, entschieden sich 31 Prozent für die Koloskopie, wobei bei 54 Prozent schon einmal eine Koloskopie durchgeführt wurde <sup>2</sup>.

---

1

Im Rahmen der beschlossenen österreichischen Vorsorgeuntersuchung Neu wurde die Sigmoidoskopie aus dem Programm ausgeschlossen (Frühjahr 2005).

2

Die Stichprobe bestand aus 2.485 über 50-Jährigen, die im Jahr 2010 an der VU teilnahmen, davon beantworteten 2.120 Personen die Frage, ob bei ihnen im Rahmen der VU eine Koloskopie durchgeführt wurde.

## Mortalität und Inzidenz

Tabelle 2.5:

Anteil Sterbefälle 2012 durch bösartige Neubildungen des Dickdarms (C 18) an gesamten Sterbefällen (pro Bundesland) (standardisiert auf 100.000EW, Männer und Frauen gesamt)

Ö gesamt	BGLD	K	NÖ	OÖ	S	STK	T	VBG	W
1,79 %	1,82 %	1,36 %	1,91 %	1,87 %	1,61 %	1,69 %	1,59 %	1,82 %	1,90 %

BGLD = Burgenland, K = Kärnten, NÖ = Niederösterreich, OÖ = Oberösterreich, Ö = Österreich, S = Salzburg, STK = Steiermark, T = Tirol, VBG = Vorarlberg, W = Wien

Quelle: Statistik Austria 2013 <sup>60</sup>, Darstellung: HVB, GÖG

Die CRC-Mortalität betrug in Österreich im Jahr 2012 1,79 Prozent. Das Burgenland, Niederösterreich, Oberösterreich, Vorarlberg und Wien weisen höhere CRC-Mortalitätsraten auf als der Österreich-Durchschnitt. Niederösterreich hatte die verhältnismäßig meisten Todesfälle aufgrund CRC im Bundesland, Kärnten die wenigsten (Tabelle 2.5).

Tabelle 2.6:

Dickdarm und Enddarm (C18–C21) – Krebsmortalität (Sterbefälle pro Jahr), Österreich ab 1983

Jahr	absolute Zahlen			altersstandardisierte Raten <sup>1)</sup>			kumulative Raten <sup>2)</sup>		
	Insgesamt	Männer	Frauen	Insgesamt	Männer	Frauen	Insgesamt	Männer	Frauen
1983	2.688	1.199	1.489	21,5	26,3	18,7	2,0	2,4	1,7
1990	2.750	1.285	1.465	20,7	27,0	17,0	1,8	2,5	1,4
1995	2.676	1.294	1.382	19,2	25,5	15,4	1,8	2,5	1,4
2000	2.536	1.240	1.296	16,8	22,4	13,3	1,5	2,0	1,1
2005	2.394	1.244	1.150	14,5	19,8	10,8	1,3	1,8	0,9
2010	2.146	1.117	1.029	12,0	15,7	9,2	1,1	1,4	0,8
2011	2.175	1.168	1.007	11,7	15,8	8,7	1,0	1,3	0,7

1) Jeweils auf 100.000 Personen/Männer/Frauen, Standardbevölkerung = WHO-Weltbevölkerung, 2001

2) Sterberisiko bis zum 75. Lebensjahr in Prozent

Quelle: Statistik Austria 2013a <sup>60</sup>, Darstellung: HVB, GÖG

1983 starben 2.688 Personen an CRC (44,6 Prozent Männer; 55,4 Prozent Frauen). 1996 kehrte sich erstmals das Geschlechterverhältnis bei den CRC-Todesfällen um (50,8 Prozent Männer, 49,2 Prozent Frauen). Die letzten verfügbaren Zahlen aus 2011 zeigen 2.175 Todesfälle aufgrund von CRC (53,7 Prozent Männer, 46,3 Prozent Frauen) (Tabelle 2.6).

1983 starben noch 21,5 (26,3 Männer bzw. 18,7 Frauen) Personen je 100.000 Personen der österreichischen Standardbevölkerung an CRC, 2011 waren es nur noch 11,7 (15,8 Männer; 8,7 Frauen) (Tabelle 2.6).

Das Risiko bis zum 75. Lebensjahr an CRC zu sterben, betrug 1983 zwei Prozent (2,4 Prozent für Männer, 1,7 Prozent für Frauen), 2011 nur noch ein Prozent (1,3 Prozent für Männer und 0,7 Prozent für Frauen) (Tabelle 2.6).

Tabelle 2.7:

Dickdarm und Enddarm (C18–C21) – Krebsinzidenz (Neuerkrankungen pro Jahr), Österreich ab 1983

Jahr	absolute Zahlen <sup>1)</sup>			altersstandardisierte Raten <sup>2)</sup>			kumulative Raten <sup>3)</sup>		
	Insgesamt	Männer	Frauen	Insgesamt	Männer	Frauen	Insgesamt	Männer	Frauen
1983	4.475	1.995	2.480	37,8	44,5	34,0	3,9	4,6	3,4
1990	4.621	2.199	2.422	37,1	47,3	30,4	3,8	5,0	3,0
1995	4.801	2.402	2.399	37,3	48,1	29,9	3,9	5,2	3,0
2000	5.133	2.685	2.448	37,7	49,3	29,1	3,9	5,2	2,8
2010	4.647	2.566	2.081	29,2	37,4	22,9	3,0	3,8	2,3
2011	4.348	2.465	1.883	26,8	35,2	20,2	2,8	3,6	2,0

Erstellt am 25. 10. 2013.

1) Maligne invasive Fälle, inkl. DCO-Fälle

2) Jeweils auf 100.000 Personen/Männer/Frauen, Standardbevölkerung = WHO-Weltbevölkerung, 2001

3) Erkrankungsrisiko bis zum 75. Lebensjahr in Prozent

Quelle: Statistik Austria 2013b <sup>61</sup>, Darstellung: HVB, GÖG

1983 erkrankten 4.475 Personen neu an CRC (44,6 Prozent Männer; 55,4 Prozent Frauen). 1995 glich sich erstmals das Geschlechterverhältnis bei den Neuerkrankungen an CRC aus (50 Prozent Männer, 50 Prozent Frauen), seither ist die Anzahl der CRC-Neuerkrankungen bei Männern höher. Die letzten verfügbaren Zahlen aus 2011 zeigen 4.348 Neuerkrankungen aufgrund von CRC (56,7 Prozent Männer, 43,3 Prozent Frauen) (Tabelle 2.7).

1983 erkrankten noch 37,8 (44,5 Männer; 34,0 Frauen) Personen je 100.000 Personen Standardbevölkerung an CRC, im Jahr 2011 waren es nur noch 26,8 (35,2 Männer; 20,2 Frauen) Personen je 100.000 Personen (Tabelle 2.7).

Das Risiko bis zum 75. Lebensjahr an CRC zu erkranken, betrug im Jahr 1983 3,9 Prozent (4,6 Prozent für Männer, 3,4 Prozent für Frauen), im Jahr 2011 nur noch 2,8 Prozent (3,6 Prozent für Männer und 2,0 Prozent für Frauen) (Tabelle 2.7).

Tabelle 2.8:

Dickdarm und Enddarm (C18–C21) – Krebsinzidenz nach Stadium, Jahresdurchschnitt (2009/2011)

Tumorstadien in %	Insgesamt <sup>1)</sup>	Männer <sup>1)</sup>	Frauen <sup>1)</sup>
Carcinoma in Situ	5,4	5,7	5,0
Lokalisiert	19,9	20,7	19,0
Regionalisiert	40,9	40,8	40,9
Disseminiert	14,8	15,1	14,5
Unbekannt	14,3	13,6	15,1
DCO-Fälle <sup>2)</sup>	4,7	4,1	5,5
Insgesamt	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>

1) Maligne in-situ- und invasive Fälle, inkl. DCO-Fälle. – 2) DCO = Death Certificate Only.

Quelle: Statistik Austria 2013b Statistik Austria <sup>61</sup>, Darstellung: HVB, GÖG

Die Darstellung der Krebsinzidenz (2013) zeigt, dass die meisten Neuerkrankungen im regionalisierten Stadium erkannt wurden (40,9 %).

Geschlechterunterschiede finden sich bei der Rate an neuentdeckten CRC unbekannter Stadiumeinteilung (13,6 Prozent bei Männern unbekanntes Stadium, 15,1 Prozent bei Frauen), weniger Karzinome in situ bei Frauen (5 Prozent versus 5,7 Prozent bei Männern) und mehr erst posthum entdeckte CRC bei Frauen (5,5 Prozent versus 4,1 Prozent bei Männern).

### Exkurs: Dickdarmkrebs-Vorsorge im Burgenland

Bereits im Jahr 1987 initiierte der burgenländische Bezirk Oberpullendorf als erster österreichischer Bezirk eine Kampagne zur Dickdarmkrebs-Vorsorge (Amt der Burgenländischen Landesregierung, o. J.). Im Jahr 2002 startete das Projekt „Burgenland gegen Dickdarmkrebs“ in den Pilotbezirken Güssing und Jennersdorf und wurde ab 2005 flächendeckend auf das gesamte Bundesland ausgeweitet. Somit ist das Burgenland das einzige österreichische Bundesland mit einem populationsbasierten CRC-Screening. Im Zuge der CRC-Vorsorge werden jährlich rund 130.000 Burgenländer/innen im Alter zwischen 40 und 80 Jahren eingeladen, an dem Screening teilzunehmen <sup>9</sup>.

Im Zeitraum zwischen 2003 bis 2008 wurden insgesamt 698.951 FIT-Testkits an die Zielpopulation verschickt, wovon 234.808 wiederum an Hausärzte/-innen retourniert wurden. Dies entspricht einer Teilnahmerate von 33,6 Prozent. Die Rate der Burgenländer/innen, die das Vorsorgeangebot zumindest einmal beanspruchten, lag im selben Zeitraum bei über 50 Prozent. Insgesamt wurden zwischen 2003 und 2008 20.968 Personen (8,9 %) positiv getestet, wovon sich 65 Prozent noch im selben Jahr einer Koloskopie unterzogen. Bei 208 Personen wurde CRC, bei 139 Personen wurden hochgradige Zellatypien und bei weiteren 4.478 Personen Polypen

diagnostiziert. Zur Analyse der Proben wurde bis zum Jahr 2009 ein qualitatives Testsystem eingesetzt, seit Anfang 2010 wird ein quantitatives System verwendet <sup>41</sup>.

Finanziell und organisatorisch wurde das Projekt ursprünglich vom Amt der Burgenländischen Landesregierung, der Burgenländischen Gebietskrankenkasse, der Burgenländischen Ärztekammer, dem Labor Lang, dem Institut für Krebsforschung Wien sowie den burgenländischen Gemeinden getragen (Amt der Burgenländischen Landesregierung, o. J.). Das Vorsorgemodell in seiner derzeitigen Form wird von der Burgenländischen Gebietskrankenkasse in Zusammenarbeit mit dem Burgenländischen Arbeitskreis für Sozial- und Vorsorgemedizin angeboten <sup>9</sup>.

# 3 Medizinische Evidenz

## 3.1 Effektivität

### Methodik

In der Effektivitäts-Domain, deren Fokus auf Wirksamkeit und Effektivität der beiden Screening-Test – gFOBT und FIT – liegt, werden patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität), Leistungsmerkmale der Intervention (Genauigkeit) sowie andere relevante Effekte der Intervention (Veränderung der Behandlung) analysiert.

Als Evidenzquelle diente Literatur aus der Basissuche des EUnetHTA Core-Berichts. Zusätzlich wurde im Core HTA eine ergänzende Suche zur Beantwortung der spezifischen Fragestellungen dieser Domain durchgeführt. Suchstrategien und vollständige Evidenztabelle finden sich im Anhang des EUnetHTA Core-Berichts.

### Evidenz

*Welchen Einfluss hat die Verwendung von FIT als Screening-Instrument für CRC auf das Entdecken und Fortschreiten von Adenomen und CRC?*

Aktuelle Evidenz aus systematischen Übersichtsarbeiten und klinischen Studien zeigt, dass FIT im Vergleich zu gFOBT eine höhere Sensitivität sowie höhere Feststellungsraten von CRC und Adenomen aufweist. Laut Evidenz beträgt die aggregierte Feststellungsrate für FIT 2,23 Prozent und für gFOBT 1,24 Prozent. Demzufolge weist FIT im Vergleich zu gFOBT eine 50 Prozent höhere, jedoch statistisch nicht signifikante<sup>3</sup> Feststellungsrate für CRC und fortgeschrittene Adenome auf. Bei ähnlicher Krebsrate (1,23 bzw. 1,20 pro 1.000 Personenjahre) gibt es zwischen Screening-Teilnehmern/Teilnehmerinnen und Personen, die nicht am Screening teilnehmen, signifikante Unterschiede in der CRC-Verteilung im Stadium III-IV (0,24 bzw. 0,74 pro 1.000 Personenjahre,  $p = 0.009$ ). Höhere Sensitivität ist ein klar abgrenzbares Leistungsmerkmal und spricht für ein größeres Präventionspotenzial von FIT. Durch frühzeitige Behandlung von kolorektalen Läsionen – noch ehe diese symptomatisch werden – kann die CRC-Morbidität und -Mortalität reduziert werden.

Für den Core HTA wurden keine Studien gefunden, die die Screening-Instrumente FIT bzw. gFOBT hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Gesamtmortalität bzw. die CRC-spezifische Mortalität direkt vergleichen. Ebenso wenig wurden für den Core HTA Studien identifiziert, die in einer vergleichweisen Betrachtung die Mortalität, die durch andere Faktoren verursacht wird, untersuchen.

---

<sup>3</sup>

Odds ratio = 1,5 (95 %-iges Konfidenzintervall: 0,94–2,39)

*Werden durch das Screening-Instrument FIT auch andere Gesundheitszustände mit potenziellem Einfluss auf nachfolgende Behandlungsentscheidungen erkannt?*

Für den Core HTA konnten keine Studien identifiziert werden, die in einer vergleichenden Betrachtung von FIT und gFOBT auch auf andere Gesundheitseffekte oder nicht inkludierte klinische Zustände mit Einfluss auf nachfolgende Behandlungsentscheidungen fokussieren. Dementsprechend gibt es keine direkte Evidenz, die das Potenzial von FIT im Vergleich zu gFOBT, auch andere Gesundheitszustände im Zuge eines CRC-Screenings zu erkennen, belegt.

*Wie ist die Testgenauigkeit von FIT gegenüber anderen Screeningverfahren?*

In den meisten Studien wird eine Koloskopie als Referenzstandard herangezogen, allerdings widmete sich nur ein systematischer Review dem Vergleich von Genauigkeitswerten von Koloskopien mit jenen von CRC-Screening-Methoden. Die Sensitivität hinsichtlich Detektion von CRC sowie großen Polypen beträgt für Koloskopien durchschnittlich 99,8 Prozent ( $\pm 0,2\%$ ) und für FIT und gFOBT 87,6% ( $\pm 11,4\%$ ). In der überwiegenden Anzahl an Studien lassen sich jedoch keine Aussagen über die Genauigkeit von Koloskopien selbst treffen. Aus diesem Grund wird im Core HTA auf die Notwendigkeit nach weiterführenden Untersuchungen verwiesen.

Im Core HTA werden Genauigkeitswerte ausschließlich zwischen FIT und gFOBT verglichen. Dabei weist FIT insgesamt eine höhere Sensitivität hinsichtlich der Feststellung von CRC <sup>4</sup> und fortgeschrittenen Adenomen <sup>5</sup> auf. In zwei der inkludierten RCT war die Genauigkeit von FIT zur Feststellung von CRC und fortgeschrittenen Adenomen herabgesetzt. Die Feststellungsrate mittels FIT war für fortgeschrittene Neoplasien jedoch höher als mit gFOBT. Es gibt keinen Unterschied beim positiven Vorhersagewert zur Feststellung von CRC und fortgeschrittenen Adenomen zwischen FIT und Standard-gFOBT. Generell sind die Positivraten bei Verwendung der vom Hersteller empfohlenen Schwellenwerte für die Hämoglobinkonzentration für FIT höher als für gFOBT.

Das FIT-Potenzial Adenome und CRC zuverlässig ein- bzw. auszuschließen, ist nicht nur von der Testgenauigkeit abhängig. Es ist zu beachten, dass die Sensitivität von FIT auch vom Stadium<sup>6</sup> sowie der Lage und Morphologie<sup>7</sup> der Neoplasmen abhängig ist.

---

4

FIT: OC-Sensor Micro: 92,3 % bzw. OBT/Hemoccult ICT: 81,8 %, gFOBT: Hemoccult II: 30,8 % bzw. Hemoccult SENSE: 64,3 %

5

FIT: OC-Sensor Micro: 33,9 % bzw. OBT/Hemoccult ICT 29,5 %, gFOBT: Hemoccult II: 13,6 % bzw. Hemoccult SENSE: 41,3 %

6

FIT-Sensitivität nach Stadien: 28,0 % für fortgeschrittene Adenome, 73,9 % für invasiven Krebs, 66,7 % für Tis plus Krebs im Stadium I und 100 % für Krebs in den Stadien II-IV (für Trend:  $P < 0,001$ )

7

FIT-Sensitivität nach Lage und Morphologie: 27,7% bei proximalen fortgeschrittenen polypoiden Neoplasmen verglichen mit 31,6% bei distalen Neoplasmen ( $P < 0,001$ ); proximale bzw. distale nicht-polypoide Neoplasmen (16,2 % bzw. 24,3 %;  $P < 0,001$ )

In der folgenden Tabelle werden Faktoren, die die Testgenauigkeit und die Effektivität von FIT beeinflussen, dargestellt.

Tabelle 3.1:  
Einflussfaktoren auf die Testgenauigkeit und Effektivität von FIT

Studie	Faktor	Ergebnisse
Denters et al. 2012 <sup>17</sup>	Runde der Feststellung	Es konnte eine signifikante Abnahme des positiven prädiktiven Werts zwischen erster und zweiter Screening-Runde festgestellt werden: Fortgeschrittene Neoplasmen: 55 % (132/239) in Runde eins, 44 % (112/252; P=0,017) in Runde zwei; CRC 8% (20/239) in Runde eins, 4 % (9/252; P=0,024) in Runde 2. Das Ergebnis scheint unabhängig von der Art des Tests (gFOBT, FIT), der in Runde eins eingesetzt wurde, zu sein.
Cha et al. 2012 <sup>10</sup>	Temperatur	Ein Temperaturanstieg um 1°C reduzierte die Wahrscheinlichkeit eines positiven FIT um 3,1 %, jedoch ohne Einfluss auf die Feststellung eines kolorektalen Neoplasmas zu haben.
Rossum et al 2009 <sup>52</sup>	Verzögerung zwischen Probenentnahme und Eintreffen im Labor	Verspätete Probenzustellung erhöht falsch-negative FIT: es werden nicht nur Vorstufen-Läsionen, sondern auch CRC übersehen. Die durch Verzögerungen bedingte herabgesetzte Leistung von FIT ist unabhängig von den gewählten Schwellenwerten.
Tannous et al. 2009 <sup>65</sup>	Art des Behandlungssettings	FIT eignet sich am besten für Screenings an zentralen Standorten gFOBT eignet sich bestens für point-of-care-Tests, wobei mit falsch-negativen Ergebnissen zu rechnen ist.
Rabeneck et al. 2012 <sup>50</sup>	Sampling Strategie (mehrfach oder einmalig)	Da bei FIT weniger Proben notwendig sind, ist er gFOBT in Bezug auf die Teilnehmergebühren überlegen.
Wilschut, JA et al 2011 <sup>71</sup>	Koloskopie-Verfügbarkeit und Schwankungen	Verglichen mit gFOBT ist FIT für alle Koloskopie-Verfügbarkeitslevel effektiver (medizinisch und ökonomisch). Bei limitierter Verfügbarkeit von Koloskopien soll FIT mit höheren Hämoglobin-Schwellenwerten verwendet werden. Ein substantieller Anstieg der Koloskopie-Verfügbarkeit erhöht die gesundheitlichen Vorteile eines FIT-Screenings.
Haug et al. 2011 <sup>32</sup>	Genauigkeit bei linkem bzw. rechtem CRC	Immunochemischer FOBT war sensitiver in der Feststellung von links- (33 %, 95 % CI: 26–41 %) bzw. rechts-seitigem (20 %, 95 % CI: 11–31%) CRC.

Quelle: EUnetHTA et al 2014<sup>19</sup>, Darstellung: GÖG

Hinsichtlich der Frage nach dem Bedarf an weiteren Technologien implizieren höhere FIT-Positivitäten (abhängig von den angewandten Schwellenwerten) eine höhere Zahl an Koloskopien. FIT weist zwar eine geringere Spezifität für fortgeschrittene Adenome und CRC auf, die Feststellungsrate von FIT für fortgeschrittene Adenome (FIT: 121, gFOBT: 46) und CRC (FIT: 24, gFOBT: 11) war jedoch signifikant höher verglichen mit gFOBT. Folglich wurden dreimal so viele mittels FIT getestete Personen zu einer negativen Koloskopie überwiesen. Gleichzeitig bleiben mittels gFOBT dreimal so viele Personen mit fortgeschrittenen Adenomen bzw. doppelt so viele Personen mit CRC unentdeckt.

#### *Was ist der optimale Schwellenwert für ein CRC-Screening mit Hilfe von FIT?*

In einem qualitativ hochwertigen Review wurden mittels Meta-Analyse unterschiedliche Schwellenwerte analysiert, um festzustellen welches Potenzial FIT bei der Detektion von

Neoplasien hat. Ein Schwellenwert von 75ng/ml wird als akzeptabler eingestuft, um CRC mit einer vertretbaren Anzahl an Koloskopien festzustellen.

Durch FIT-Messung der Hämoglobinkonzentration mittels Pufferspeicher wird ermöglicht, die Schwellenwerte zu wählen. Eine Studie bestätigte die verbesserte Feststellung durch Anheben der Schwellenwerte in Hämoglobin und Hämoglobin-Haptoglobin (von 2 mcg/g Stuhl auf 14 mcg/g Stuhl). Dieses Vorgehen ermöglicht die Genauigkeit von FIT beispielsweise je nach der Verfügbarkeit von Koloskopien oder dem persönlichen Risikoprofil auszurichten.

Bei Betrachtung der Schwellenwerte in Bezug auf die Verfügbarkeit von Koloskopien ergeben sich ebenfalls unterschiedliche Werte. Bei unlimitierter Verfügbarkeit werden jährliche Screenings mittels FIT (Schwellenwert 50ng/ml Hämoglobin) für Personen im Alter von 45–80 Jahren empfohlen. Bei sinkender Koloskopie-Verfügbarkeit sollte einerseits der FIT-Schwellenwert auf 200 ng/ml Hämoglobin angehoben und andererseits die Altersgruppe auf Personen zwischen 50–75 Jahre eingegrenzt werden. Weiters ist eine Reduktion der Screening-Runden anzustreben.

*Welche Informationen liegen zu Intra- und Interobserver-Variabilität bei der Interpretation von FIT-Screening-Ergebnissen vor?*

Durch die automatisierte Auswertung von FIT ist eine standardisierte Analyse und Interpretation möglich, wodurch die Inter-Observer-Variabilität gering gehalten werden kann. Die Reproduzierbarkeit von Ergebnissen wird unterstützt und hohe Testraten ermöglicht. Im Fall technischer Probleme bietet FIT die Möglichkeit einer Re-Interpretation, da die Hämoglobin-Konzentration der Stuhlprobe in einem Puffer gemessen wird. Verglichen mit qualitativen<sup>8</sup> FIT-Tests sind quantitative FIT-Tests objektiver in der Auswertung und beugen durch die Möglichkeit der Standardisierung menschlichem Versagen vor. Hinsichtlich Inter-Observer-Variabilität bei Interpretation von FIT bzw. gFOBT mittels visueller Methode wurde mit Ausnahme eines Hemoccult®-ICT-Tests keine Observer-Variabilität festgestellt.

*Welche Relevanz haben die Ergebnisse für Österreich?*

Da es sich bei den Ergebnissen zur Effektivität hauptsächlich um klinische Endpunkte handelt, ist die Übertragbarkeit für Österreich gegeben. Es ist zu berücksichtigen, dass die externe Validität der Ergebnisse durch die Temperatur beeinflusst werden kann. Für Österreich muss daher geprüft werden, ob eine adäquate Kühlung der Proben möglich ist.

---

8

qualitativer FIT: Auswertung und Interpretation mittels visueller immunologischer Chromatographie-Technologie

## 3.2 Sicherheit

### Methodik

Ziel dieses Kapitels ist es, unerwünschte oder gesundheitsschädliche Wirkungen, die bei der Durchführung eines FIT- oder gFOBT-Screenings auftreten können, zu beschreiben. FIT oder gFOBT sind nicht invasive Verfahren, daher sind direkte Schädigungen nicht zu erwarten. Da beim Darmkrebsscreening mit FIT oder gFOBT falsch-positive oder falsch-negative Testergebnisse möglich sind, können diese zu Ängsten, Stress und allenfalls zu unnötigen weiteren Untersuchungen wie der Koloskopie führen oder auch zu einer Verzögerung der Entdeckung der Erkrankungen.

Die Koloskopie kommt entweder als eigenständiges Verfahren oder nach positiver Testung mit FIT oder gFOBT beim Darmkrebsscreening zum Einsatz. Daher wurden im EUnetHTA Core-Bericht auch unerwünschte Ereignisse der Koloskopie mit betrachtet.

### Evidenz

*Welche Schädigungen können Patienten und Patientinnen durch den Einsatz von Screeningtests erleiden?*

Durch Screening mit gFOBT oder FIT entstehen direkt keine gesundheitlichen Schädigungen.

Indirekt kann es aber

- » zu verstärktem Einsatz von Koloskopie (hängt von Spezifität und Sensitivität der Testverfahren ab) und zu damit einhergehenden Schädigungen, sowie
- » zu psychologischen Beeinträchtigungen durch die Testverfahren selbst kommen.

In Tabelle 3.2 sind die wesentlichen Ergebnisse der durchgeführten Literatursuche zu Schäden der Koloskopie zusammengefasst.

Tabelle 3.2:

## Zusammenfassung Literatur zu Komplikationen bei der Koloskopie

Studie	Studienart	Schlussfolgerungen
Haute Autorité de Santé 2013 <sup>33</sup>	Nationale Empfehlungen (Frankreich)	Morbidität durch Koloskopie bei ca. 5 %; schwere Komplikationen treten selten auf
Medical Services Advisory Committee 2004 <sup>45</sup>	Evaluierungsbericht (Australien)	Vereinzelte Komplikationen im Zusammenhang mit der Vorbereitung des Darmtraktes und der Sedierung vor der Koloskopie
Hewitson et al. 2007 <sup>35</sup>	Cochrane Systematischer Review	Vier randomisierte kontrollierte Studien inkludiert mit 327.000 Patienten (Screening mit Haemocculttests). In drei Studien erfolgt nach positivem Test Koloskopie, in einer Studie primär Sigmoidoskopie <i>Perforationsrate Koloskopie</i> : etwa 1 in 1.400 Prozeduren ; <i>Größere Blutungen</i> : etwa 1 pro 1.100–1.500 Prozeduren Ergebnisse basierend auf zwei RCT
Quintero et al. 2012 <sup>49</sup>	Primärstudie	RCT mit asymptomatischen Patienten – Screening mit FIT, bei positivem Ergebnis Koloskopie <i>Schwerere Komplikationen Koloskopie</i> : 5 % bzw. 24 Personen, davon 12 (50 %) Blutungen, 10 (42 %) niedrigen Blutdruck oder Herzfrequenz, 1 (4 %) Perforation, 1 (4 %) niedrige Sauerstoffsättigung In der FIT-Gruppe mit nachfolgender Koloskopie hatten 10 Personen (0,1 %) Komplikationen, davon 8 (80 %) Blutungen und 2 (20 %) niedrigen Blutdruck oder Herzfrequenz
Guttet et al. 2007 <sup>30</sup>	Primärstudie	Klinische Studie: Vergleich gFOBT und I-FOBT oder FIT mit 10.673 Teilnehmern; Teilnehmer mit zumindest einem positiven Test zur Koloskopie verwiesen <i>Perforationsrate des Darmes</i> : 1 von 644 Patienten (0,2 %)
Senore et al. 2011 <sup>55</sup>	Primärstudie	Ziel der Studie: Akzeptanz und Nebenwirkungen Sigmoidoskopie versus Koloskopie beim Screening, 30 Tage Follow-up In der Koloskopiegruppe berichteten 30,1 % und in der Sigmoidoskopiegruppe 15 % über ernsthafte Beschwerden. Häufigste Beschwerden: Bauchschmerzen, Darmausdehnung, Reizung des Anus Die Vorbereitung des Magen-Darmtraktes war in der Koloskopiegruppe mit mehr ernsthaften Störungen (fast um das 5-fache) als in der Sigmoidoskopiegruppe verbunden

HAS = Haute Autorité de santé (Frankreich), RCT = randomisierter kontrollierter Trial

Quelle: EUnetHTA et al. 2014<sup>19</sup>, Darstellung: GÖG

Hinsichtlich Koloskopie ist von einer geschätzten Morbidität von zirka fünf Prozent auszugehen. Leichtere Komplikationen sind Blähungen, Bauchschmerzen oder Beschwerden des Magen-Darm-Traktes, schwerere Komplikationen wie Perforation des Darmes, Blutungen treten selten auf.

Psychische Belastungen treten vor allem durch falsch-positive Testergebnisse auf, da diese Angst und Stress verursachen und zu unnötigen Behandlungsmaßnahmen mit allfälligen

Komplikationen führen können. Zum Ausmaß einer Überdiagnostizierung wurden keine Studien gefunden. Demgegenüber können falsch-negative Testergebnisse den Behandlungsbeginn verzögern und damit die Heilungschancen verringern.

Zusammenfassend lassen sich folgende Aussagen über mögliche Schädigungen durch Stuhlbluttests treffen:

- » Es gibt keine direkte gesundheitliche Schädigung weder durch gFOBT noch durch FIT.
- » Indirekte Folgewirkungen können falsche bzw. verzögerte Diagnose oder Komplikationen bei der nachfolgenden Koloskopie sein.
- » Studien berichten, dass bei positiven Testresultaten das tägliche Leben (Quality of Life) beeinträchtigt wird und Ängste entstehen, die Studienlage dazu ist jedoch mangelhaft.
- » Die tatsächliche Anzahl von Komplikationen kann sich zwischen gFOBT und FIT aufgrund unterschiedlicher Spezifität und Sensitivität und damit einhergehender Anzahl der Koloskopien unterscheiden. Die unterschiedlichen Berechnungen der Komplikationsraten in den vorliegenden Studien erlaubte keine Quantifizierung.

*Wann treten die Beschwerden bzw. Komplikationen auf?*

Körperliche Beschwerden:

- » Schwere Komplikationen wie Perforation und Blutungen können sofort oder verzögert (innerhalb von 7 bis 21 Tagen) nach der Koloskopie auftreten.
- » Sofort treten Reaktionen nach der Vorbereitung des Magen-Darm-Traktes auf (primär Bauchschmerzen, Darmdehnung und Analreizung).
- » Die häufigsten Beschwerden nach der Koloskopie waren aufgeblähter Bauch und Schmerzen.

Psychische Belastungen:

- » Angstsкала war am höchsten nach Mitteilung des positiven Testresultates und vor der Koloskopie. Bei Patienten/Patientinnen mit falsch-positivem Befund sank die Angstsкала am Tag nach der Koloskopie. Keine nachhaltigen Angstzustände wurde beim Screening der Teilnehmer/innen festgestellt

*Gibt es Faktoren, die das Risiko von Komplikationen erhöhen oder verringern?*

Das Risiko von Schädigungen kann durch unerfahrene Labormitarbeiter/innen, nicht eingehaltene Ernährungs- und Medikamenteneinschränkungen (gFOBT) und durch unerfahrene Gesundheitsdienstleister (Koloskopie) erhöht werden. Vor allem bei komorbiden Patienten/Patientinnen kann durch erhöhte Achtsamkeit das Risiko von Schädigungen durch eine Koloskopie verringert werden.

*Wie ist die Sicherheit von FIT im Vergleich zu alternativen Technologien einzuschätzen?*

Alternative Screening-Technologien zu FIT bzw. gFOBT und deren mögliche Schädigungen sind:

- » Koloskopie (bereits erwähnt)
- » Flexible Sigmoidoskopie: Komplikationsrate für gastrointestinale Beschwerden 1 : 5.000; für ernsthafte Komplikationen 1 : 16.000; für Perforationen und ernsthafte Blutungen 1 : 50.000
- » Computertomographie (CT): CT hat den Nachteil, dass Patienten/Patientinnen Strahlungen ausgesetzt sind, weiters falsch-positive Befunde durch Stuhl im Darm, Divertikel und dicke Darmfalten
- » Kontrastmitteleinlauf: Strahlenbelastung für Patienten/Patientinnen

#### *Beeinflussen mögliche Komplikationen die Akzeptanz?*

Eine Studie in China mit 3.430 Teilnehmer/innen evaluierte die Faktoren für die Wahl zwischen FIT oder Koloskopie für das Screening: Jene Personen, die nicht der Ansicht waren, dass das Darmkrebscreening körperliche Beschwerden zufügt, präferierten die Koloskopie. Die Auffassung über das Risiko beeinflusste nicht signifikant die Wahl der Testung.

In einer Studie aus 2010 wurden gFOBT, FIT und Sigmoidoskopie in einer repräsentativen Stichprobe in den Niederlanden verglichen. FIT wurde als etwas weniger aufwändig als gFOBT eingeschätzt, beide Stuhlbluttests würden Freunden empfohlen werden (gFOBT 96 Prozent, FIT 95,8 Prozent). Der Sigmoidoskopie würden sich weniger Personen ein zweites Mal unterziehen wollen. Die Ansicht über das Risiko des jeweiligen Darmkrebscreenings beeinflusst die Wahl des Verfahrens statistisch nicht signifikant.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Evidenz zu dieser Frage unzureichend ist, sowohl in der Qualität wie auch Quantität. FIT und gFOBT scheinen annähernd gleich akzeptiert zu sein, wobei auch das jeweilige Setting eine Rolle zu spielen scheint.

#### *Welche Relevanz haben die Ergebnisse für Österreich?*

Die Ergebnisse zur Sicherheit sind – mit Ausnahme der Frage zur Akzeptanz von FIT – auf Österreich übertragbar und relevant.

## 4 Systemrelevante Perspektiven

### 4.1 Wirtschaftlichkeit und Kosten

#### Methodik

Ziel der ökonomischen Domain ist es, die beiden Screening-Tests FIT und gFOBT auf Kostenebene miteinander zu vergleichen. Dafür wurde im Rahmen des Core HTA, zusätzlich zur Basisuche, systematisch nach Kosteneffektivitätsstudien, die anhand von Modellen FIT mit gFOBT direkt oder indirekt vergleichen, gesucht und auf Basis von Abstracts und Volltexten selektiert. Insgesamt wurden 16 Artikel mit Modellrechnungen identifiziert und deren Ergebnisse systematisch zusammengefasst (genaue Suchstrategie findet sich im EUnetHTA Core-Bericht).

#### Evidenz

*Welche Ressourcenarten und -mengen werden für die Durchführung von FIT bzw. des Vergleichstest gFOBT verwendet?*

In den meisten Studien wurden die Kosten des Screenings (Organisation, Einladung, Materialien etc.) berücksichtigt, wobei manche nur die Kosten der FIT/gFOBT-Kits und die dazugehörigen Laborkosten berücksichtigten, da die Organisations- und Einladungskosten bei den beiden Tests als gleich hoch angenommen wurden. Weiters wurden in die Kosten der diagnostischen Follow-up-Untersuchungen (z. B. Koloskopien) bei positiven Screening-Ergebnissen und die Kosten der Behandlung bei Entdeckung eines Karzinoms (nach vier Stadien differenziert) berücksichtigt. In Studien aus gesellschaftlicher Perspektive wurden außerdem nicht-medizinische Kosten (Zeit und Reisekosten des Patienten / der Patientin und der Angehörigen) berechnet. Kosten, die durch Produktivitätsverluste entstehen, wurden in den Analysen nicht einbezogen, obwohl diese indirekten Kosten in einigen Studien erwähnt wurden.

Folgende Tabelle fasst die in den eingeschlossenen europäischen Studien verwendeten „Unit costs“<sup>9</sup> von FIT, gFOBT, von diagnostischem Follow-up und der Behandlung zusammen (in Euro des jeweiligen Studienjahres):

---

9

Als „Unit costs“ werden jene Kosten bezeichnet, die in einem Screening-Programm pro Teilnehmer anfallen.

Tabelle 4.1:

„Unit costs“ von FIT, gFOBT, diagnostischem Follow-up und Behandlungen in Euro

Studie	Inkludierte Kosten	FIT	gFOBT	Diagnostisches Follow-up	Behandlung
Berchi et al 2004 <sup>5</sup> , FR	Direkte Kosten (basierend auf Daten der Versicherungsverträge)	8,84	10,98	457,35 (Koloskopie)	Stadien I-IV » 17.579 » 21.858 » 31.110 » 17.384
Heresbach et al. 2010 <sup>34</sup> , FR	Direkte Kosten (basierend auf Daten der Versicherungsverträge)	8,84	10,98	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 129 (Computertomographische Kolonographie)</li> <li>• 779 (Koloskopie ohne Polypektomie)</li> <li>• 1561 (Koloskopie mit Polypektomie von nicht-adenomatösen Polypen)</li> <li>• 3610 (Koloskopie mit Polypektomie von adenomatösen Polypen)</li> </ul>	Stadien I-IV » 17.000 » 22.000 » 30.700 » 36.600
Lejeune et al. 2010 <sup>42</sup> , FR	Direkte Kosten (basierend auf Daten der Versicherungsverträge)	23	16,3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 526 (Koloskopie ohne Polypektomie)</li> <li>• 641 (Koloskopie mit Polypektomie)</li> </ul>	Stadien I-IV » 17.596 » 20.472 » 29.013 » 35.059
Rossum et al. 2011 <sup>51</sup> , NL	Direkte Kosten (basierend auf Gebühren für Gesundheitsleistungen und Verkaufspreise)	12,89	14,63	921 (Koloskopie mit Polypektomie inklusive Pathologie)	» 12.366 (Operation) » 12.731 (Chemotherapie) » 23.097 (Operation und Chemotherapie bei Metastasen) » 5.710 (Radiologietherapie)
Sharp et al. 2012 <sup>56</sup> , IR	Direkte Kosten (basierend auf Verwaltungsdaten des Gesundheitsamts)	3,75 (pro Kit) 11,6 (pro Auswertung)	7,81 (pro Kit) 1,7 (pro Auswertung)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 650 (Koloskopie)</li> <li>• 550 (Computertomographische Kolonographie)</li> </ul>	Stadien I-IV » 22.885 » 36.377 » 48.032 » 35.799
Sobhani et al. 2011 <sup>58</sup> , FR	Direkte Kosten (basierend auf Daten aus der Literatur)	18,43	18,43	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 526 (Koloskopie ohne Polypektomie)</li> <li>• 641 (Koloskopie mit Polypektomie)</li> </ul>	Stadien I-IV » 17.596 » 20.472 » 29.013 » 35.059
Wilschut, J.A. et al. 2011 <sup>71</sup> , NL	Direkte Kosten (basierend auf Daten des Gesundheitssystems)	19,22	15,95	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 303 (Koloskopie ohne Polypektomie)</li> <li>• 393 (Koloskopie mit Polypektomie)</li> </ul>	Stadien I-IV » 12.500 » 17.000 » 21.000 » 25.000

Quelle: EUnetHTA et al. 2014<sup>19</sup>, Darstellung: GÖG

Trotz der teilweise niedrigeren „Unit costs“ ist der gesamte Ressourcenverbrauch von FIT-Screening-Programmen laut den identifizierten Kosteneffektivitätsmodellen generell etwas höher als von Programmen, die gFOBT verwenden. Dies hängt vor allem mit dem höheren Bedarf an

Koloskopien nach FIT-Screenings zusammen. Einige Studien empfehlen daher bei fehlenden Kapazitäten für Koloskopien, den Hämoglobinwert im Stuhl, ab dem ein FIT als positiv gilt, zu erhöhen und damit die Anzahl der positiven Screening-Ergebnisse zu reduzieren.

*Wie stellt sich das Verhältnis der Kosten und Konsequenzen der beiden Stuhlbluttests FIT und gFOBT dar?*

Bei einer vollständigen gesundheitsökonomischen Evaluation ist nicht die Gesamtheit der Kosten und Konsequenzen der Vergleichsinterventionen relevant, sondern deren Differenz. Daher ist die am häufigsten verwendete Kennzahl die sogenannte „inkrementelle Kosteneffektivitätsrelation“ (engl. incremental cost-effectiveness ratio; ICER), wobei die Differenz der Kosten der beiden Interventionen den Zähler bildet und die Differenz der Konsequenzen den Nenner:

$$ICER = \frac{\text{Kosten Intervention A} - \text{Kosten Intervention B}}{\text{Konsequenzen Intervention A} - \text{Konsequenzen Intervention B}}$$

In allen 16 eingeschlossenen Studien wurde die inkrementelle Kosteneffektivitätsrelation zwischen FIT und gFOBT entweder angegeben, oder ließ sich durch die angegebenen Werte berechnen. Die meisten Modelle vergleichen die Kosten und Effekte über die gesamte Lebenszeit der gescreenten Population. Dies ist vor allem für präventive Maßnahmen sinnvoll, da die Kosten meist zu Beginn eines Programms entstehen, während die gesundheitlichen Konsequenzen erst später auftreten. Einige der Studien verwenden auch einen Zeithorizont von 10, 20 oder 30 Jahren. Bei einer Betrachtung über mehrere Jahre hinweg müssen sowohl die zukünftigen Kosten, als auch die Effekte diskontiert werden, um den Gegenwartswert zu schätzen. Die eingeschlossenen Studien verwenden Diskontierungsraten von drei bis fünf Prozent. Des Weiteren unterscheiden sich die Modelle hinsichtlich Alter der gescreenten Population, Screening-Intervall und berücksichtigten Kosten. Außerdem werden unterschiedliche Parameterwerte für Sensitivität, Spezifität, Krebsinzidenz etc. angenommen. Trotz der unterschiedlichen Modelle und Parameterwerte sowie der unterschiedlichen Settings (Länder bzw. Gesundheitssysteme) sind die Modellergebnisse bezüglich der inkrementellen Kosteneffektivitätsrelation relativ konsistent: FIT weist niedrigere Kosten und höhere Effekte als gFOBT oder zumindest relativ niedrige Kosten pro gewonnenem Lebensjahr (3.000 Euro - 17.000 Euro) bzw. QALY (400 Euro - 8.800 Euro) auf (Details zu den Modell- und Parameterangaben sowie zu den Ergebnissen finden sich in EUnetHTA Core-Bericht).

*Welche Relevanz haben die Ergebnisse für Österreich?*

Unabhängig von dem Setting und anderen Modellparametern zeigen die gesundheitsökonomischen Studien deutlich, dass, wenn ein Screening-Programm populationsbasiert durchgeführt werden soll, FIT kosteneffizienter als gFOBT ist. Dieses allgemeine Ergebnis ist für Österreich relevant, obwohl die genauen „Unit costs“, und damit die tatsächliche Kosteneffektivität von FIT gegenüber gFOBT von Land zu Land variieren können.

## 4.2 Organisation

### Methodik

In der Organisations-Domain werden die Ressourcenarten (Material, Personal, Wissen etc.), die mobilisiert und organisiert werden müssen, sowie Veränderungen und Konsequenzen innerhalb einer Organisation bzw. eines Gesundheitssystems analysiert. Bei der Implementierung eines organisierten Screening-Programms müssen Qualitäts- und Nachhaltigkeitssicherung, Kommunikationsmethoden, Betriebsstrukturen und die Akzeptanz der Screeningmethode besonders beachtet werden.

Als Evidenzquelle wurden Literatur aus der Basissuche für den Core-HTA-Bericht sowie eine Fragebogenerhebung in elf europäischen Ländern (Frankreich, Italien, Kroatien, Litauen, Luxemburg, Österreich, Rumänien, Russland, Schottland, Slowenien und Spanien) herangezogen. Außerdem wurde im Core HTA für einzelne Fragestellungen eine internetbasierte Handsuche ergänzend durchgeführt.

### Evidenz

*Welche Arbeitsabläufe und andere Prozesse sind zur Organisation eines Screening-Programms notwendig?*

Screening-Strategien lassen sich anhand verschiedener Merkmale voneinander unterscheiden. Dazu zählen Alter und Geschlecht der Zielgruppe, regionaler Erfassungsgrad, verwendeter Screening-Test, Screening-Intervall sowie Folgediagnostika bzw. -behandlungen. Prinzipiell wird zwischen opportunistischen und populationsbasierten, organisierten Screening-Programmen unterschieden. Für letztere sind folgende Arbeitsabläufe notwendig:

- » Identifikation der Zielpopulation
- » Rekrutierung/Einladung der Zielpersonen
- » Bereitstellen und Durchführen des Screening-Tests
- » Auswertung der Ergebnisse
- » Information über negative Testergebnisse und den nächsten Testtermin
- » Rückruf der Personen mit inadäquaten Testergebnissen
- » Nachbetreuung der Personen mit positivem Testergebnis (diagnostische Tests und Behandlung)
- » Registrierung, Überwachung und Evaluation des Gesamtprogramms

*Welcher Bedarf an Arbeitskräften, Ausbildungsmöglichkeiten und anderen Humanressourcen entsteht?*

Der (zusätzliche) Bedarf an Arbeitskräften und Ausbildungsmöglichkeiten hängt stark vom nationalen Kontext und der Organisationsform (zentralisiert, populationsbasiert etc.) des

Screening-Programms ab. Laut Core HTA sollte ein multidisziplinäres Team aus folgenden Berufsgruppen (mit den jeweiligen Aufgaben) bestehen:

Direkt relevant für das Screening-Programm:

- » (Büro-) Angestellte für Administration (je nach Organisationsform z. B. Aussendung von Einladungen, Zusenden von Screening-Tests, Organisation von weiteren Tests bei positiven Screening-Ergebnissen etc.)
- » Labormitarbeiter/innen (biochemische Auswertung der Stuhlproben)
- » Allgemeinmediziner/innen (je nach Organisationsform z. B. Einladen der Zielpopulation, Ermutigung der Patienten zur Teilnahme, Ansprechperson bei Fragen zum Screening)
- » Krankenpflegepersonen (Betreuung der Screening-Teilnehmer/innen und Patienten/Patientinnen während des gesamten Screening- und Behandlungsprozesses)

Indirekte Screening Relevanz

- » Public Health Spezialisten/Spezialistinnen (Koordination des gesamten Screening-Programms, Optimieren der Zielpopulationerreicherung durch Gesundheitsförderungsinitiativen sowie Monitoring jedes Programmschritts)
- » Epidemiologen/Epidemiologinnen (Sammeln und Auswerten von Evaluationsdaten)

Relevant im Fall eines positiven Screening-Ergebnisses (Übernahme ins Behandlungssystem):

- » Endoskopiker/innen<sup>10</sup> (Koloskopie als Diagnostik und Behandlung bei positivem Screening-Ergebnis)
- » Radiologen/Radiologinnen (Anwenden von anderen bildgebenden Verfahren, falls die Durchführung einer kompletten Koloskopie nicht möglich ist)
- » Pathologen/Pathologinnen (Interpretation der Biopsien, Präparieren und histologisches Interpretieren von Proben der endoskopischen Polypektomie und chirurgischen Resektion)
- » Chirurgen/Chirurginnen (chirurgisches Entfernen von Karzinomen und seltener auch von großen Adenomen)

Neben den erwähnten Berufsgruppen sind natürlich auch Onkologen/Onkologinnen für die Behandlung von Krebspatienten/patientinnen höchst relevant. Deren Aufgabe bleibt allerdings unberührt von der Tatsache, ob ein Krebs symptomatisch oder screening-basiert entdeckt wurde.

Generell müssen alle beteiligten Berufsgruppen grundlegende Kenntnisse über das Screening-Programm und das Kolorektalkarzinom besitzen. Ausbildungsbedarf besteht eventuell bei jenen, die direkt an der Durchführung der Tests und der Diagnose beteiligt sind (Labormitarbeiter/innen, Endoskopiker/innen, Radiologen/Radiologinnen, Pathologen/Pathologinnen und Krankenpfleger/innen).

---

10

In verschiedenen Ländern werden Koloskopien entweder von Gastroenterologen/-enterologinnen, Chirurgen/Chirurginnen, qualifizierten Krankenpflegepersonen oder anderen qualifizierten Personen durchgeführt.

*Was muss bei der Qualitätssicherung und beim Monitoring eines Screening-Programms beachtet werden?*

Hinsichtlich Qualitätssicherung gilt generell, dass klinische Laboratorien die ISO-Zertifizierung 15189 vorweisen müssen und die Anweisungen der Testhersteller einzuhalten sind. Testspezifische Qualitätssicherung ist vor allem bei Tests notwendig, die auf visuellem Ablesen der Ergebnisse (i.e. Sichtprüfung) beruhen. Hier sollte auf die Temperatur des künstlichen Lichts und die Farbe der Wände und des Teststreifens geachtet werden. Um individuelle Fehler zu vermeiden, sollte die Kompetenz des Laborpersonals durch präparierte Teststreifen routinemäßig überprüft und regelmäßige Arbeitspausen forciert werden. Bei automatisiertem FIT ist eine exakte Analyse vor allem rund um den Schwellenwert für die Reliabilität des Testergebnisses äußerst wichtig. Außerdem sollte ein automatisiertes Monitoring-System eingerichtet werden, sodass auf individueller und auf Laborebene (vor allem wenn mehrere Testlabors im Einsatz sind) die Detektionsraten mit dem nationalen oder internationalen Durchschnitt verglichen werden, um systematische Fehler bei den Laboruntersuchungen aufzudecken. Zur Qualitätssicherung gehört auch die adäquate Ausbildung aller beteiligten Gesundheitsberufe.

Speziell für das organisierte Screening mittels Stuhltest muss die adäquate Sammlung der Stuhlproben sichergestellt werden. Das persönliche Überbringen der Tests durch die gescreenten Personen an eine Sammelstelle (z. B. Labor oder Allgemeinmediziner/in) erfordert hohe logistische Aufmerksamkeit und kann die tatsächliche Rücklaufquote und die Qualität der Tests stark beeinflussen. Auch die notwendige Kühlung (beim FIT) bringt logistische und organisatorische Besonderheiten mit sich, wie z. B. eine bevorzugte Durchführungszeit im Winter und entsprechende Information über hygienischen Umgang (nicht im Lebensmittelkühlschrank zu Hause lagern), um entsprechende Ergebnisqualität sicherzustellen.

Im Fall von FIT, bei dem automatisiert ausgewertet wird, ist ein Monitoring der Laboratorien von höchster Bedeutsamkeit und gleichzeitig auch wesentlich einfacher als die Kontrolle einzelner Personen. Folgende Indikatoren sollten routinemäßig überwacht werden:

- » nichtzustellbare Einladungen
- » Teilnahmeraten
- » Zeit zwischen:
  - » Einsammeln der Proben und Analyse,
  - » positivem Screening-Ergebnis und Koloskopie,
  - » positiver Koloskopie und Beginn der Behandlung,
  - » aufeinanderfolgenden Screening-Tests;
- » analytische Leistung (interne und externe Qualitätssicherung)
- » positive Screening-Ergebnisse / Detektionsraten
- » verlorene oder beschädigte Test-Kits
- » technische Fehlerraten
- » technische Leistungsunterschiede und systematische Fehler

Für eine umfassende Evaluation sollten die im Screening-Programm gesammelten Daten mit anderen Datensätzen verknüpft werden können. So sollte z. B. das Populationsregister als Basis

für Schätzungen über den Abdeckungsgrad der Zielpopulation herangezogen werden. Eine Verknüpfung der Screeningergebnisse mit Krebsregistern ist sinnvoll, um eine Nachverfolgung zum Zweck der Qualitätssicherung und als Feedback für Ärzte und Ärztinnen zu ermöglichen. Für eine Effektivitätsbewertung ist außerdem eine Verknüpfung mit einer personenbezogenen Todesursachenstatistik relevant.

Zeitnahes Publizieren der Monitoringergebnisse ist besonders wichtig, da alle Akteure ihr Handeln auf Basis der Ergebnisse anpassen sollten (z. B. Schulungsmaßnahmen implementieren).

*Welche Investitionen müssen getätigt werden und wer ist für diese verantwortlich?*

Im Allgemeinen sind Investitionen in Material (Geräte, Räumlichkeiten etc.) und Personal (Aus- und Weiterbildung) bei der Einführung eines Screening-Programms notwendig. Die Kosten hierfür variieren von Land zu Land, da sie sowohl von den bestehenden Material- und Personalressourcen als auch von der Größe der Zielpopulation abhängen. Die Investitionen werden in der Regel vom nationalen Budget gedeckt. Die Niederlande etwa gaben für ein Pilotprogramm im Jahr 2005 700.000 Euro für eine Population von 32.000 aus.

*Wie müssen/können Teilnehmer /innen und deren Angehörige in die Organisation und Durchführung eines Screening-Programms mit FIT bzw. gFOBT eingebunden werden?*

Sowohl bei Screening-Programmen mit FIT als auch mit gFOBT müssen die Teilnehmer/innen aktiv eingebunden werden. Vor allem das Entnehmen der Stuhlprobe und das Weitergeben an die Ärztin oder den Arzt müssen vom Teilnehmer / von der Teilnehmerin selbst durchgeführt werden. Die größte Hürde hinsichtlich Testen mittels gFOBT ist, dass vor dem Test Diätvorschriften eingehalten und drei Stuhlproben genommen werden müssen. Beim FIT hingegen sind keine Ernährungsumstellungen notwendig und es reichen in der Regel ein bis zwei Stuhlproben aus. Der Nachteil des FIT im Hinblick auf die Handhabung durch die Teilnehmer/innen ist die Instabilität der Proben, aufgrund derer diese gekühlt und möglichst schnell weitergegeben werden sollten. Eine Einbindung von Angehörigen ist daher nicht notwendig. Demgegenüber zeigen Studien, dass die Teilnahme an einem CRC-Screening-Programm durch die Bewusstseinsbildung von CRC betroffenen Angehörigen positiv beeinflusst wird.

*Wie wird FIT angenommen und wie können Stakeholder in die Planung und Einführung eingebunden werden?*

Die bessere Akzeptanz von FIT durch Screening-Teilnehmer/innen gegenüber gFOBT wurde in mehreren Studien bestätigt und wird auf folgende Eigenschaften von FIT zurückgeführt:

- » keine Diätvorschriften,
- » bevorzugte Hilfsmittel beim Entnehmen der Stuhlprobe (Bürste statt Holzspatel),
- » weniger Stuhlproben nötig (bei gFOBT werden drei empfohlen, bei FIT eine).

Allerdings bringt die erforderliche Kühlung von FIT-Testkits einen gewissen organisatorischen Aufwand für die Screening-Teilnehmer mit sich.

Zur Akzeptanz der beiden Screening-Tests beim Gesundheitspersonal ist wenig bekannt. Neben den ausführenden Gesundheitsberufen müssen auch andere Stakeholder (Patientenvertretung, Ärztevertretung, Politik und Industrie) in die Implementierung eines Screening-Programms eingebunden werden. Eine Umfrage in elf europäischen Ländern ergab, dass in nur fünf Ländern (Frankreich, Italien, Österreich, Schottland, Slowenien) Stakeholder in bestehende Screening-Programme einbezogen werden. In drei dieser Länder (Italien, Schottland, Slowenien) wird FIT als eine der verwendeten Technologien angegeben. In Italien wurde vor allem die Rolle der Hausärzteschaft / Allgemeinmediziner/innen hervorgehoben, wohingegen in Schottland verschiedenste öffentliche Einrichtungen auf nationaler und regionaler Ebene eingebunden werden<sup>11</sup>. In Slowenien wurden das Nationale Public Health Institut, autorisierte Partner (histopathologische Zentren, Koloskopiezentren), die Krankenversicherung, Anbieter von Werbekampagnen und die pharmazeutische Industrie als beteiligte Akteure genannt. Über die Kooperation und Interaktion der Interessengruppen in Bezug auf die Einführung eines FIT-Screenings konnten keine evidenzbasierten Informationen identifiziert werden.

*Was muss in Bezug auf Kooperation und Kommunikation getan werden?*

Kommunikation und Kooperation finden auf verschiedenen Ebenen und zwischen verschiedenen Akteuren statt: (a) Teilnehmer/in / Patient/in – Gesundheitsberufe; (b) Gesundheitsberufe innerhalb und zwischen den Organisationen

3 Phasen der Kommunikation bei organisiertem Screening:

1. **Einladung:** in der Regel werden schriftliche Einladungen inklusive Stuhltest an die Zielpopulation per Post versandt und eventuell durch den (Haus-)Arzt / die (Haus-)Ärztin bekräftigt. Die schriftliche Anleitung, wie der Test zu verwenden ist, wird dem ausgesandten Test beigelegt. Um die Rücklaufquote zu erhöhen, sind Erinnerungsschreiben sinnvoll.
2. **Ergebnisse berichten:** die Information über das individuelle Screening-Ergebnis sollte möglichst sensibel und an die individuellen Bedürfnisse des Teilnehmers / der Teilnehmerin angepasst sein. Empfohlene Wiederholungsintervalle sollen auch bei negativen Testergebnissen kommuniziert werden.
3. **Follow-up:** der Übergang in den Behandlungsprozess bei einem positiven Screening Ergebnis soll reibungslos stattfinden. Für alle Screening-Ergebnisse sollte ein Feedback an die Screening-Organisation erfolgen.

Um der Zielpopulation eine informierte Entscheidung zu ermöglichen, ist vor den drei erwähnten Phasen wichtig, die Bevölkerung sachlich über Kolorektalkarzinome (Inzidenz, Risikofaktoren

---

<sup>11</sup>

NHS Education Board, Healthcare Improvement Scotland, 14 territorial NHS Boards, NHS National Services Scotland, Central Legal Office, Information Services Division, National Services Division, Health Facilities Scotland, Bowel Cancer UK.

und Symptome) und das Screening (Vorteile, Nachteile und mögliche Risiken) zu informieren. Hürden für eine informierte Entscheidung ergeben sich durch die Zugänglichkeit und die Verfügbarkeit dieser Information, aber auch durch Wissensstand und Einstellung der Gesundheitsberufe, die auf das Screening hinweisen sollen, und Charakteristika der Screeningpopulation selbst (Alter, Geschlecht, körperliche oder mentale Probleme, Berufsstand, Bildung, sinnerfassendes Lesevermögen).

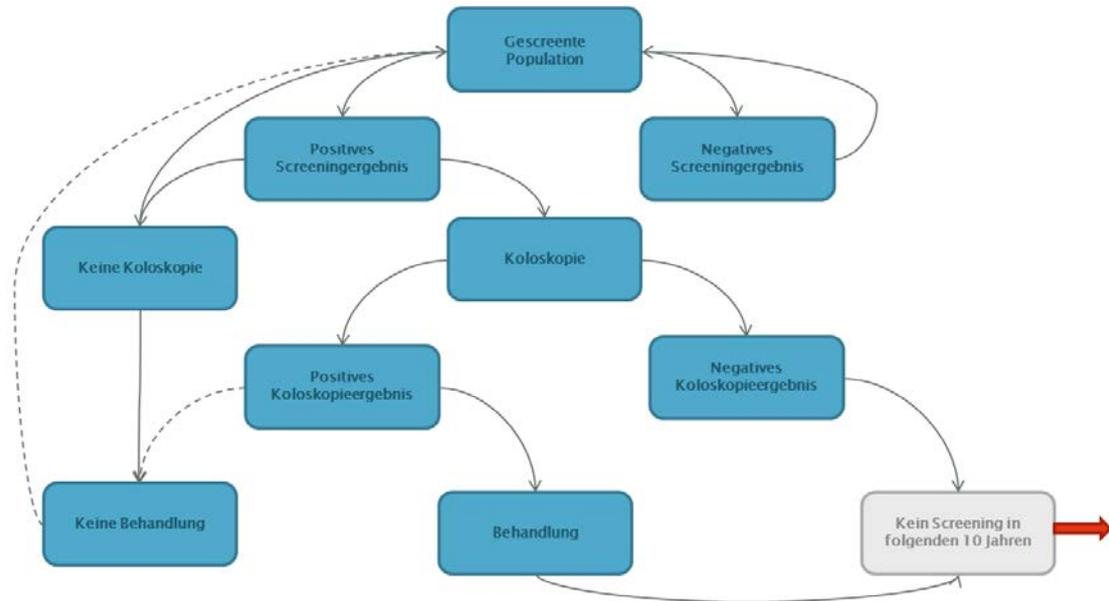
Bei der Wahl der Informationskanäle legen die Studien nahe, dass Massenmedienkampagnen die Furcht vor Krebs und gleichzeitig die positiven Erwartungen eines Screenings erhöhen, und daher in der Verwendung des Stuhlbluttests resultieren. Auch interaktive webbasierte Entscheidungshilfen für die Bevölkerung erhöhen die Bereitschaft, an einem Screening-Programm teilzunehmen. Damit die Informationen glaubhaft sind, ist wichtig, dass diese klar und strukturiert sind und eine Informationsflut vermieden wird. Die persönliche Kommunikation ist für die Entscheidung für oder gegen ein Screening dennoch relevant. Vor allem die persönliche Empfehlung des (Haus-)Arztes / der (Haus-)Ärztin beeinflusst die Teilnahme an einem Screening-Programm. Daher müssen die Primärversorger/innen alle rezenten Informationen und Leitlinien zum Kolorektal-Screening kennen. Effektive Kommunikationsstrategien sind E-Mails von vertrauenswürdigen Quellen (Kollegen, berufliche Organisationen und Fachgesellschaften und nationale Forschungsinstitute), wissenschaftliche Zeitschriften, Fachkonferenzen oder Medienkampagnen.

#### *Welche Relevanz haben die Ergebnisse für Österreich?*

Da die aufbereitete Evidenz zu den organisatorischen Aspekten sehr allgemein gehalten ist und kaum wissenschaftliche Studien herangezogen wurden, ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Österreich großteils gegeben. Ergänzend sollte erwähnt werden, dass auch das Commitment aller Beteiligten ein entscheidender Faktor bei der Organisation eines populationsbasierten Screening-Programms ist.

Um den Bedarf an Personalressourcen zu schätzen, wurde ein vereinfachtes Model für Österreich entwickelt, das die Wahrscheinlichkeiten für ein positives Screening-Ergebnis der beiden Tests und einer anschließenden positiven Koloskopie berücksichtigt. Beantwortet werden soll die Frage, wie viele Koloskopien bzw. Behandlungen notwendig wären, wenn eine Kohorte von 100.000 Personen über fünf Jahre entweder mit FIT oder mit gFOBT jährlich gescreent wird.

Abbildung 4.1:  
Patientenpfade bei Dickdarm-Screening mit FIT oder gFOBT



Quelle und Darstellung: GÖG

Die Übergangswahrscheinlichkeiten in diesem Modell basieren auf einer Publikation der Effektivitäts-Domain<sup>19</sup> und sind in Tabelle 4.2 dargestellt.

Tabelle 4.2:  
Übergangswahrscheinlichkeiten eines Screening-Programms

	Anteil Personen mit positivem Screening-ergebnis	Anteil Personen Koloskopie nach positivem Screening-ergebnis	Anteil Personen positive Koloskopie <sup>12</sup> nach positivem Screening-ergebnis	Anteil Personen Behandlung nach Koloskopie mit positivem Ergebnis
<b>FIT</b>	5,50 %	84 %	52,80 %	100 %
<b>gFOBT</b>	3,20 %	84 %	55,30 %	100 %

Quelle: EUnetHTA et al. 2014<sup>19</sup>, Darstellung: GÖG

Unter Berücksichtigung dieser Angaben ergibt sich aus Abbildung 4.1 und den Übergangswahrscheinlichkeiten aus Tabelle 4.2 folgende Gegenüberstellung von FIT und gFOBT bei 100.000 gescreenten Personen.

<sup>12</sup>  
Fortgeschrittene Adenome oder Krebs

Tabelle 4.3:

Modellergebnisse zu notwendigen Koloskopiekapazitäten nach FIT bzw. gFOBT

Jahr	Beschreibung	FIT	gFOBT
1	durchgeführte Koloskopien	4.620	2.688
	Patienten mit fortgeschrittenem Adenom oder kolorektalem Karzinom	2.439	1.487
2	durchgeführte Koloskopien	4.407	2.616
	Patienten mit fortgeschrittenem Adenom oder kolorektalem Karzinom	2.327	1.447
3	durchgeführte Koloskopien	4.203	2.545
	Patienten mit fortgeschrittenem Adenom oder kolorektalem Karzinom	2.219	1.408
4	durchgeführte Koloskopien	4.009	2.477
	Patienten mit fortgeschrittenem Adenom oder kolorektalem Karzinom	2.117	1.370
5	durchgeführte Koloskopien	3.824	2.410
	Patienten mit fortgeschrittenem Adenom oder kolorektalem Karzinom	2.019	1.333

Quelle und Berechnungen: GÖG

Aus den errechneten Zahlen wird deutlich, dass durch ein populationsbasiertes Screening mit FIT zwar mehr Koloskopien benötigt werden, aber auch verhältnismäßig mehr tatsächlich betroffene Personen behandelt werden können (höhere Sensitivität). Dem steht allerdings die falsch-positiv-Rate gegenüber, denn von 100 Personen, die ein positives Testergebnis erhalten, leiden 47 (FIT) bzw. 44 (gFOBT) nicht an einem fortgeschrittenen Adenom oder einem Kolorektalkarzinom (trotzdem kann ein nicht-fortgeschrittenes Adenom entdeckt und entfernt worden sein).

## 4.3 Soziales und Ethik

### Methodik

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse aus zwei Domains des Core HTA (SOC und ETH) dargestellt. Als Evidenzquelle wurden ausgewählte Publikationen aus der Basisliteratursuche herangezogen.

### Evidenz

#### *Soziale Aspekte*

Die beiden inkludierten systematischen Übersichtsarbeiten aus 2012<sup>31,69</sup> zeigen in der Metaanalyse eine signifikant höhere generelle Teilnehmerate bei der Anwendung von FIT im Vergleich zu gFOBT. Beide berichten aber auch eine hohe Heterogenität der Studien in ihren Metaanalysen, die vor allem von einer der inkludierten Studien<sup>43</sup> herrührt. Die Exklusion dieser Studie zeigt eine Reduktion des  $I^2$  (gibt die Heterogenität der inkludierten Studien an) von 96 Prozent auf null Prozent. Die Ergebnisse dieser Studie aus Israel zeigen, dass soziokulturelle

oder geografische Aspekte die Compliance beeinflussen können. Die Teilnehmerate bei Screening mit FIT war in Israel geringer, weil die Patientinnen/Patienten aufgefordert wurden, die Stuhltests bis zur Abgabe kühl zu halten und kaum jemand bereit war, die Proben im Lebensmittelekühlschrank aufzubewahren.

In einigen Fällen liefern Untersuchungen der Einflussvariablen widersprüchliche Ergebnisse, so zum Beispiel der sozioökonomische Status, der sich in der einen (australischen) Studie <sup>11</sup> nicht als Einflussfaktor erweist, während in einer anderen Studie <sup>7</sup> ein Zusammenhang nachgewiesen wird. Weitere Studien wären zudem notwendig, um den Einfluss unterschiedlicher Altersgruppen auf die Teilnehmerate zu untersuchen. Fast alle Ergebnisse der inkludierten Studien zeigen, dass Frauen, unabhängig davon, welche andere Charakteristika sie aufweisen, eher an einem Screening-Programm mit FIT oder gFOBt teilnehmen.

Studie	Compliance-Rate FIT	Compliance-Rate gFOBT	Compliance insgesamt
Birkenfeld et al. 2011 <sup>7</sup>	78.9%	65.0%	
Cole et al. 2003 <sup>11</sup>	Generelle Teilnehmerate: 39,6% (InSure); 30,5% (FlexSure OBT); Bei 50 bei 59-Jährigen: 37,7% (InSure), 29,3% (Flex Sure OBT); Bei 60 bei 69-Jährigen: 43,1% (InSure), 32,5% (FlexSure OBT); Männer: 37,1% (InSure), 29,2% (FlexSure OBT); Frauen: 42% (InSure), 31,8% (FlexSure OBT); SÖS unter dem Durchschnitt der Region: 36,7% (InSure), 25,4% (FlexSure); SÖS über dem Durchschnitt der Region: 41,5% (InSure), 33,1% (FlexSure OBT)	Generelle Teilnehmerate: 23,4% (Hemoccult); Bei 50 bis 59-Jährigen: 22,9% (Hemoccult); Bei 60 bis 69-Jährigen: 24,5% (Hemoccult); Männer: 22% (Hemoccult); Frauen: 24,9% (Hemoccult); SÖS unter dem Durchschnitt der Region: 21% (Hemoccult); SÖS über dem Durchschnitt der Region: 25,1% (Hemoccult)	
Federici et al. 2005 <sup>27</sup>	35,8%	30,4%	
Hol et al. 2010 <sup>37</sup>	61,5%	49,5%	48,0%
Hughes et al. 2005 <sup>38</sup>			36,3%.
Levi Z et al. 2011 <sup>43</sup>	Compliance zur Verwendung des Kit: FIT 33%; Teilnehmerate (% Kit abgegeben) FIT 78,4%; Teilnehmerate (% eingeladen) FIT 25,9%	Compliance zur Verwendung des Kit: FOBT 45,9%; Teilnehmerate (% Kit abgegeben) FOBT 62,7%; Teilnehmerate (% eingeladen) FOBT 28,8%.	
Rossum et al. 2009 <sup>52</sup>	61,4%	50,5%	
Rossum et al. 2011 <sup>51</sup>	59,6%	46,9%	
Vart et al. 2012 <sup>69</sup>	48,1%	39,2%	
Boemo 2012 <sup>8</sup>			49,7% in der ersten Runde und 54,4% in der zweiten Runde
Crotta et al. 2012 <sup>15</sup>			Antwortrate bei jeder Einladungs- runde zwischen 65%-60%, aber die Proportion der Personen, die tatsächlich komplettiert haben wie empfohlen war geringer als 50%.
Daly et al. 2010 <sup>16</sup>	26%		
Hoffman et al. 2010 <sup>36</sup>	68%	55%;	

Studie	Compliance-Rate FIT	Compliance-Rate gFOBT	Compliance insgesamt
Khalid-de Bakker et. Al 2011 <sup>39</sup>			Die Metaanalyse zeigt eine Teilnehmerate von 47%. Populationsbasierte Screening Teilnehmerate war 51% (Range 15–81%, I <sup>2</sup> 100%); Screening für Populationen zeigt eine gepoolte Teilnehmerate von 45% (Range 9–87%, I <sup>2</sup> 100%); Screening in kleinen Gemeinden zeigt eine gepoolte Teilnehmerate von 47% (Range 25–72%, I <sup>2</sup> 100%).
Ko et al. 2003 <sup>40</sup>	48%	47%	
Quintero et al. 2012 <sup>49</sup>	34,2%		
Rabeneck et al. 2012 <sup>50</sup>	Teilnehmeraten von 3 der inkludierten Studien: van Rossum 2008: 59,6% (FIT); Hoffmann 2010: 68% (FIT); Hol 2009 61,5% (FIT)	Teilnehmeraten von 3 der inkludierten Studien: van Rossum 2008: 46,9% (FOBT); Hoffmann 2010: 55% (FOBT); Hol 2009 49,5% (FOBT)	Teilnehmeraten von 3 der inkludierten Studien: van Rossum 2008: 59,6% (FIT), 46,9% (FOBT); Hoffmann 2010: 68% (FIT), 55% (FOBT); Hol 2009 61,5% (FIT), 49,5% (FOBT)
Tan et al. 2013 <sup>64</sup>			38,9%

Quelle: EUnetHTA et al. 2014<sup>19</sup>, Darstellung: HVB

### *Ethische Aspekte*

Die ethischen Hauptfragen bei einem Screening betreffen die Autonomie des Individuums – dem mit entsprechend objektiver Information begegnet werden sollte –, die Messung von Nutzen und Schaden – wie in den Kapiteln zu Wirksamkeit und Sicherheit bearbeitet – und die Bewertung, die im Kapitel Kosten–Nutzen–Abwägung thematisiert ist. Da die Charakteristika der beiden verglichenen Tests, deren Konsequenzen und die Informationsinhalte in einem bevölkerungsweiten Screening strukturell gleich sind, sind ethische Betrachtungen aufgrund der geringen Unterschiede der Tests nicht notwendig.

Wenn ein nationales Gesundheitssystem bereits beschlossen hat, ein bevölkerungsweites CRC–Screening zu implementieren, sind die ethischen Hauptfragen bereits entschieden. Auf welchen Stuhltest die Wahl fällt, ist dann aus ethischer Sicht unerheblich ebenso wie in der Entscheidung, welches Medizinprodukt unter gleichwertigen angekauft werden soll.

## 4.4 Rechtliche Aspekte

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse des EUnetHTA–Berichts anhand der einzelnen EUnetHTA Core–Fragen zusammengefasst übernommen. Die übertragbaren, also EU–weit

gültigen Aussagen wurden nur übersetzt, die Besonderheiten nach nationalem Recht wurden für die Sachwalterschaft nach österreichischem Recht analysiert.

Das Grundrecht auf Gesundheitsversorgung nach herkömmlichem Standard inklusive der Deklaration für die Gleichheit nach Geschlechtern, von Gefangenen, Behinderten, regionalen Gegebenheiten können erweitert auch als für Vorsorgeprogramme geltend ausgelegt werden. Für ein bevölkerungsweites Screening wäre dies dann erfüllt, wenn die Screening Kriterien gegeben sind (also hohe Testgenauigkeit, Akzeptanz, Kosten-Effektivität).

Es gibt auf EU-Ebene eine klare Sichtweise und Regulierung hinsichtlich Zuständigkeit für öffentliche Gesundheitsaspekte und die Organisation und das Angebot von Gesundheitsleistungen. In öffentlich finanzierten Gesundheitssystemen wird die Entscheidung zur Kostenübernahme bzw. Inklusion eines Screening-Programms evidenzbasiert (z. B. HTA-Empfehlungen) oder auf Expertenebene getroffen.

Eine entsprechende aufklärende Information für Patienten und Patientinnen über Nutzen, mögliche Schädigungen und realistische Erwartungen ist rechtlich bindend. Allerdings bestehen Unsicherheiten, wie das Verständnis der gegebenen Information korrekt nachgewiesen werden kann.

Vor jedem Screening besteht ein klarer Bedarf des Patienten / der Patientin an exakter Information von ärztlicher Seite über das weitere Diagnose- und Behandlungsvorgehen (Interpretation, Folgeuntersuchungen, Therapieprozess). Bei Behandlungsfehlern, die zur Anzeige gebracht werden, ist laut einer deutschen Studie in 35 Prozent der Fälle die mangelhafte Patienteninformation Teil der Anklage.

Die Begrenzung des FIT-oder gFOBT-Screening-Programm-Zugangs auf spezielle Altersgruppen basiert auf dem Ausbalancieren von Evidenz und den besten Erkennungsraten, ökonomischen Berechnungen für die Screening-Programm-Kosten und der bestmöglichen Reduktion von möglichen Screening-Schäden. Ein definiertes Ausschließen von Personen außerhalb der empfohlenen Gruppen im Screening-Programm wäre nicht gesetzeskonform.

Für viele Stuhltests gibt es eine entsprechende Zulassung bei der FDA (Food and Drug Administration - USA). Die Europäische Registrierungssituation konnte mit allgemeinen Suchstrategien als öffentlich nicht leicht zugänglich identifiziert werden.

Es bestehen klare rechtliche Regulationen für den Datenschutz auf EU-Ebene. Gleichzeitig gibt es im Bereich e-health und Forschung Bestrebungen, zur besseren Gesundheitsversorgung ein Netzwerk mit Patientendaten zu installieren.

Solange kein verpflichtendes Register für Krebsprävention- und Krebsbehandlung existiert und keine andere Form von erzwungener Screening-Teilnahme erfolgt, die eine objektive Information und Entscheidung einschränken oder übersteigen, sollte eine freiwillige Teilnahme gesichert sein.

### *Wer übernimmt die Entscheidung für Personen, die selbst nicht entscheiden können?*

Für Personen, die selbst generell keine Entscheidungen treffen können, wird üblicherweise ein Sachwalter bestellt.

Die Sachwalterschaft ist in Österreich im ABGB in § 268 ff geregelt. Grundsätzlich betrifft sie die Regelung von Vermögensangelegenheiten im Sinne der besachwalteten Person, wenn per Gerichtsbeschluss deren Besachwaltung geregelt ist. Für Entscheidungen rund um den Gesundheitszustand einer Person, die einer Einwilligung bedürfen, wird im ABGB in § 283 und § 284 Folgendes festgelegt <sup>1</sup>:

„§ 283. (1) In eine medizinische Behandlung kann eine behinderte Person, soweit sie einsichts- und urteilsfähig ist, nur selbst einwilligen. Sonst ist die Zustimmung des Sachwalters erforderlich, dessen Wirkungsbereich die Besorgung dieser Angelegenheit umfasst.

(2) Einer medizinischen Behandlung, die gewöhnlich mit einer schweren oder nachhaltigen Beeinträchtigung der körperlichen Unversehrtheit oder der Persönlichkeit verbunden ist, kann der Sachwalter nur zustimmen, wenn ein vom behandelnden Arzt unabhängiger Arzt in einem ärztlichen Zeugnis bestätigt, dass die behinderte Person nicht über die erforderliche Einsichts- und Urteilsfähigkeit verfügt und die Vornahme der Behandlung zur Wahrung ihres Wohles erforderlich ist. Wenn ein solches Zeugnis nicht vorliegt oder die behinderte Person zu erkennen gibt, dass sie die Behandlung ablehnt, bedarf die Zustimmung der Genehmigung des Gerichts. Erteilt der Sachwalter die Zustimmung zu einer medizinischen Behandlung nicht und wird dadurch das Wohl der behinderten Person gefährdet, so kann das Gericht die Zustimmung des Sachwalters ersetzen oder die Sachwalterschaft einer anderen Person übertragen.

(3) Die Einwilligung der einsichts- und urteilsfähigen behinderten Person, die Zustimmung des Sachwalters und die Entscheidung des Gerichts sind nicht erforderlich, wenn die Behandlung so dringend notwendig ist, dass der mit der Einholung der Einwilligung, der Zustimmung oder der gerichtlichen Entscheidung verbundene Aufschub das Leben der behinderten Person gefährden würde oder mit der Gefahr einer schweren Schädigung der Gesundheit verbunden wäre.

§ 284. Der Sachwalter kann einer medizinischen Maßnahme, die eine dauernde Fortpflanzungsunfähigkeit der behinderten Person zum Ziel hat, nicht zustimmen, es sei denn, dass sonst wegen eines dauerhaften körperlichen Leidens eine ernste Gefahr für das Leben oder einer schweren Schädigung der Gesundheit der behinderten Person besteht. Ebenso kann der Sachwalter einer Forschung, die mit einer Beeinträchtigung der körperlichen Unversehrtheit oder der Persönlichkeit der behinderten Person verbunden ist, nicht zustimmen, es sei denn, die Forschung kann für deren Gesundheit oder Wohlbefinden von unmittelbarem Nutzen sein. Die Zustimmung bedarf in jedem Fall einer gerichtlichen Genehmigung.“

Das bedeutet:

- » Die Sachwalterschaft muss den Wirkungsbereich der medizinischen Entscheidung umfassen (ABGB § 283 (1)).

- » Bei Behandlungen, die „gewöhnlich mit einer schweren oder nachhaltigen Beeinträchtigung der körperlichen Unversehrtheit oder der Persönlichkeit verbunden“ sind, muss ein vom behandelnden Arzt unabhängiges ärztliches Zeugnis vorliegen, dass die „Vornahme der Behandlung zur Wahrung ihres Wohles erforderlich ist“ (ABGB §283 (2)) oder ein gerichtlicher Beschluss dazu (ABGB §283 (3)).
- » Zustimmung und Gerichtsbeschluss sind nur im Notfall (Lebensgefahr oder Gefahr einer schweren Schädigung durch Verzögern) nicht erforderlich (ABGB § 284).

Tabelle 4.4:  
Übersicht der rechtlichen Aspekte

	<b>Rechte</b>	<b>Pflichten/Verantwortlichkeiten</b>
» Patient/Patientin	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Entsprechende Information und Einverständnis des Patienten / der Patientin <sup>25,53</sup></li> <li>» Recht auf Zugang zu (guter) Gesundheitsversorgung <sup>13,68,70</sup></li> <li>» "Freiheit der Teilnahme" <sup>12</sup></li> <li>» Datenschutz <sup>21</sup></li> <li>» Zugang ohne Diskriminierung <sup>14,22,25,66,67,70,72</sup></li> <li>» Qualitativ gute Leistung (State of the Art) <sup>13,68,70</sup></li> <li>» Suche nach Gesundheitsangeboten im Ausland bei unzumutbaren regionalen Ungleichheiten <sup>23</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Partizipation/Compliance</li> <li>» Risiko-Reduktion</li> <li>» Erlaubnis der Datennutzung zu adäquater Nacherhebung und ununterbrochener Behandlungskette im Fall eines positiven Testergebnisses</li> <li>» Entsprechende Zahlung von Steuer- und Sozialversicherungsbeiträgen</li> </ul>
» Anbieter/in	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Recht zur "körperlichen Verletzung" durch Behandlungsmaßnahmen mit ausdrücklichem Einverständnis des Patienten. <sup>62</sup></li> <li>» Recht auf Bezahlung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Information <sup>53</sup></li> <li>» Datenschutz / adäquate Datennutzung <sup>21,24</sup></li> <li>» Anbieten entsprechender Qualität (State of the Art)</li> </ul>
» Zahler/in	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Entscheidung über Inhalte (des Screeningprogramms) basierend auf HTA <sup>23,66</sup></li> <li>» Beitragseinnahmen/Steuern verwalten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Verantwortlichkeit für Public-Health Belange und die Organisation derselben <sup>20,23</sup></li> <li>» Sicherheit des Angebots (z. B. Marktauthorisierung/ Zulassung)</li> <li>» Verträge mit Anbietern (nationale Gesetze)</li> <li>» Angebot an nachfolgender Behandlung bei positivem Testergebnis <sup>21</sup></li> </ul>
» Andere	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Industrie: Gesundheitsmarketing</li> <li>» EU: Konsumentenschutz-Belange</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Industrie: Produktqualität; Zulassungsprozess</li> <li>» EU: Angebot transparenter Zulassungsprozesse und -ergebnisse</li> <li>» Begrenzte Werbemöglichkeit im Gesundheitsbereich (nationale Ebene) <sup>2,18</sup></li> <li>» Entsprechender Schutz von benachteiligten und nicht entscheidungsfähigen Personen <sup>4,63,66</sup></li> </ul>

Quelle: EUnetHTA et al. 2014 <sup>19</sup>, Darstellung: HVB, GÖG

## 5 Zusammenfassende Diskussion

Die vorliegende nationale Adaptierung des EUnetHTA Core-Berichts vergleicht die beiden Stuhlbluttests FIT und gFOBT miteinander. Trotz der sehr ähnlichen Merkmale der beiden Tests weist die aufgearbeitete Studienlage darauf hin, dass FIT bei einem populationsbasierten, organisierten Screening aufgrund der besseren Sensitivität gegenüber gFOBT zu bevorzugen wäre. Auch die Kosteneffektivität scheint wegen dieser beiden Merkmale für einen Einsatz von FIT zu sprechen. Die Modellierung der langfristigen (mindestens 10 Jahre) Konsequenzen zeigt, dass in populationsbasierten Screening-Programmen FIT jenen Programmen mit gFOBT entweder überlegen ist (niedrigere Kosten, höhere Effekte) oder zumindest relativ niedrige Kosten pro gewonnenem Lebensjahr (3.000 Euro bis 17.000 Euro) bzw. QALY (400 Euro bis 8.800 Euro) aufweist. Aus der Literatur zur Effektivität geht hervor, dass sich FIT besonders für ein organisiertes Screening-Programm eignet, wohingegen gFOBT auch als Point-of-Care-Diagnostik eingesetzt werden kann, allerdings mit der Einschränkung, dass mit falsch negativen Ergebnissen gerechnet werden muss. Die wichtigsten Vor- und Nachteile der beiden Tests werden in Tabelle 5.1 zusammengefasst.

Tabelle 5.1:  
Vor- und Nachteile von FIT und gFOBT

	FIT	gFOBT
» Vorteile	<ul style="list-style-type: none"> <li>» höhere Sensitivität</li> <li>» 1 Stuhlprobe ist in den meisten Fällen ausreichend</li> <li>» keine Diätrestriktionen vor dem Test</li> <li>» Festlegen von Schwellenwerten für die Hämoglobinkonzentration möglich</li> <li>» höhere Kosteneffektivität bei populationsbasiertem Screening</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Proben sind auf Sammelkarten bis zu 21 Tage stabil</li> <li>» einfaches Verpacken und Senden der Sammelkarten mit der Post möglich</li> <li>» hohe Spezifität</li> <li>» validiert durch mehrere klinische Studien (RCT) und erfolgreich in verschiedenen Screening-Programmen eingesetzt</li> </ul>
» Nachteile	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Proben sind weniger stabil und müssen gekühlt aufbewahrt werden</li> <li>» geringere Spezifität</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Test ist nicht automatisiert ablesbar (visuelles ablesen) und arbeitsintensiv</li> <li>» Teilnehmer/innen müssen Proben von 3 aufeinanderfolgenden Stuhlgängen abgeben</li> <li>» Einschränkung der Ernährung, da Test nicht auf menschliches Hämoglobin spezifisch ist</li> <li>» geringere Sensitivität</li> </ul>

Quelle: EUnetHTA et al. 2014<sup>19</sup>, Darstellung: HVB, GÖG

Eine hohe Teilnehmerate ist eine maßgebliche Voraussetzung für die Kosteneffizienz und damit den Erfolg eines Screening-Programms. Daher sollten bei Einführung eines organisierten Screenings für bestimmte Bevölkerungsgruppen die Faktoren, die eine Teilnahme am Screening beeinflussen, besonders berücksichtigt werden. Diese möglichen Einflussfaktoren sind in der folgenden Tabelle angeführt.

Tabelle 5.2:  
Einflussfaktoren auf die Teilnahme an einem CRC-Screening-Programm

Positive Einflussfaktoren	Negative Einflussfaktoren
<ul style="list-style-type: none"> <li>» weibliches Geschlecht</li> <li>» Bewusstheit des Risikos</li> <li>» Testerhalt per Zusendung</li> <li>» Empfehlung durch Arzt/Ärztin</li> <li>» sozialer Einfluss</li> <li>» Einladesystem</li> <li>» Einstellungen</li> <li>» Leben in einer Pilotregion für CRC-Screening</li> <li>» private Zusatzversicherung</li> <li>» Krankenversicherungsplan</li> <li>» hoher Bildungsstatus</li> <li>» Arztbeitrag</li> <li>» Möglichkeit der Früherkennung</li> <li>» Sicherheit über CRC bei sich selbst</li> <li>» Personen, die einen FIT angeboten bekommen</li> <li>» Erinnerung per Telefon</li> <li>» Einladungsbrief</li> <li>» Terminvereinbarung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» männliches Geschlecht</li> <li>» Jüngere Altersgruppe</li> <li>» soziale Benachteiligung</li> <li>» ländliche Bevölkerung</li> <li>» erwartete versus erfahrene Belastungen</li> <li>» unangenehme Untersuchung</li> <li>» nicht 100 Prozent Versicherungsschutz im Fall einer Langzeiterkrankung</li> <li>» Arztbesuch innerhalb der letzten 12 Monate</li> <li>» Nichtrauchen</li> <li>» Angst, Schmerzen, Lebensqualität</li> <li>» Beschwerdefreiheit</li> </ul>

Quelle: EUnetHTA et al. 2014 <sup>19</sup>, Darstellung: HVB, GÖG

Generell ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus dem EUnetHTA Core-Bericht auf Österreich gegeben, da die Evidenz nicht setting- oder länderbezogen aufbereitet wurde. Die nationale Adaptierung des EUnetHTA Core-Berichts gibt einen Überblick über die vorhandene Evidenz zu den beiden Stuhlbluttests FIT und gFOBT auf europäischer Ebene und deren Relevanz für Österreich. Daher bietet die vorliegende Arbeit eine Basis für die Beantwortung konkreter Fragestellungen in Österreich, wie zum Beispiel nach der Möglichkeit und Implementierung eines populationsbasierten Screening-Programms mit Stuhlbluttests.

## 6 Literatur

1. AGBG: Gesamte Rechtsvorschrift für Allgemeines bürgerliches Gesetzbuch. [www.ris.bka.gv.at](http://www.ris.bka.gv.at), 11.8.2014
2. ÄrzteG 1998 §53: Richtlinie "Arzt und Öffentlichkeit" der Österreichischen Ärztekammer idF vom 25.03.98 Art3 [www.ris.bka.gv.at](http://www.ris.bka.gv.at)
3. Australian Government (2013): National Bowel Cancer Screening Program [Online]. <http://www.cancerscreening.gov.au/internet/screening/publishing.nsf/Content/pilot> [Zugriff am 09.08.2013].
4. Bello, BA (2010): Dignity and informed consent in the treatment of mature minors. In: International journal of bioethics 21/4, 103–122
5. Berchi, C.; Bouvier, V.; Reaud, J. M.; Launoy, G. (2004): Cost-effectiveness analysis of two strategies for mass screening for colorectal cancer in France. In: Health Econ 13/3–227–238
6. Best Health Guide (2014): Zentrum für angewandte Epidemiologie und Ges.Pol. Wien (ZAEG) [Online]. <http://www.best-health-guide.at/zaeg/screening/> [Zugriff am 13.11.2014].
7. Birkenfeld, Shlomo; Gingold Belfer, Rachel; Chared, Miri; Vilkin, Alex; Barchana, Micha; Lifshitz, Irena; Fruchter, Dana; Aronski, Dina; Balicer, Ran; Niv, Yaron; Levi, Zohar (2011): Factors affecting compliance in faecal occult blood testing: a cluster randomized study of the faecal immunochemical test versus the guaiac faecal occult test. In: Journal of Medical Screening 18/3, 135–141
8. Boemo, C (2012): Short-term outcomes and cost evaluation of the first two rounds of a colorectal cancer screening programme based on immunochemical faecal occult blood test in a northern Italian province. In: Endoscopy 44/4–441
9. Burgenländische Gebietskrankenkasse (o.J.): Darmkrebsvorsorge. Burgenland gegen Dickdarmkrebs [Online]. <http://www.bgkk.at/portal27/portal/bgkkportal/content/contentWindow?contentid=10007.674674&action=2> [Zugriff am 16.09.2014].
10. Cha, JM; Lee, JI; Joo, KR ; Shin, HP; Park, JJ ; Jeun, JW (2012): Performance of the fecal immunochemical test is not decreased by high ambient temperature in the rapid return system. In: Digestive Diseases and Sciences 57/8, 2178–83
11. Cole, SR; Young, GP; Esterman, A; Cadd, B; Morcom, J (2003): A randomised trial of the impact of new faecal haemoglobin test technologies on population participation in screening for colorectal cancer. In: Journal of Medical Screening 10/3, 117–122

12. Council of Europe (1950): Convention for the Protection of Human Rights and Fundamental Freedoms as amended by Protocols No. 11 and No. 14 [Online]. <http://conventions.coe.int/Treaty/EN/Treaties/Html/005.htm> [Zugriff am 14.05.2013].
13. Council of Europe (1990): European Code of Social Security, [Online]. <http://conventions.coe.int/treaty/en/Treaties/Html/139.htm> [Zugriff am 02.05.2013].
14. Council of Europe (1997): Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine [Online]. <http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/html/164.htm> [Zugriff am 15.07.2013].
15. Crotta, Sergio ; Segnan, Nereo ; Paganin, Simona ; Dagnes, Bruna ; Rosset, Roberto ; Senore, Carlo (2012): High rate of advanced adenoma detection in 4 rounds of colorectal cancer screening with the fecal immunochemical test. In: Clinical Gastroenterology and Hepatology 10/6, 633–639
16. Daly, Jeanette M.; Levy, Barcey T. ; Merchant, Mary L. ; Wilbur, Jason (2010): Mailed fecal-immunochemical test for colon cancer screening. In: Journal of Community Health 35/3, 235–239
17. Denters, MJ; Deutekom, M; Bossuyt, PM; Stroobants, AK; Fockens, P; Dekker, E (2012): Lower risk of advanced neoplasia among patients with a previous negative result from a fecal test for colorectal cancer. In: Gastroenterology 142/3, 497–504
18. Erkenntnis VfGH: Richtlinie "Arzt und Öffentlichkeit" der Österreichischen Ärztekammer idF vom 25.03.98 Art3. [www.ris.bka.gv.at](http://www.ris.bka.gv.at)
19. EUnetHTA; Huic, Mirjana; Männik, Agnes; Gonzalez, Jesus; Rosian, Ingrid; Endel, Gottfried; Rupel, Valentina; Lo Scalzo, Alessandra; Wilbacher, Ingrid (2014): Fecal Immunochemical Test (FIT ) versus guaiac-based fecal occult blood test (FOBT) for colorectal cancer screening HTA Core Model®, Hg. v. T. Jefferson/M. Cerbo/ N. Vicari. Agenas – Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali
20. EUR-Lex (1995): Council Resolution of 20 December 1995 on the integration of health protection requirements in Community policies OJ C 350 [Online]. [http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:31995Y1230\(02\)&qid=1417599710676&from=EN](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:31995Y1230(02)&qid=1417599710676&from=EN) [Zugriff am 16.07.2013].
21. EUR-Lex (1995): Directive 95/46/EC of the European Parliament and of the Council of 24 October 1995 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data [Online]. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/ALL/?uri=CELEX:31995L0046> [Zugriff am 10.07.2013].
22. EUR-Lex (2006): Council Regulations No 1408/71 of 14 June on the application of social security schemes to employed persons, to self-employed persons and to members of their families moving within the Community; especially Article 22A [Online]. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1971R1408:20060428:en:PDF> [Zugriff am 15.07.2013].

23. EUR-Lex (2011): Directive 2011/24/EU of the European Parliament and of the council of 9 March 2011 on the application of patients' rights in cross-border healthcare [Online]. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:088:0045:0065:EN:PDF> [Zugriff am 15.07.2013].
24. European commission (2011): Health: driving forward the uptake of e-Health with a new network for European Co-operation (European Commission – Press release).
25. European Union Agency for Fundamental Rights (2007): Charter of Fundamental Rights of the European Union [Online]. [https://fra.europa.eu/sites/default/files/charter-of-fundamental-rights-of-the-european-union-2007-c\\_303-01\\_en.pdf](https://fra.europa.eu/sites/default/files/charter-of-fundamental-rights-of-the-european-union-2007-c_303-01_en.pdf) [Zugriff am 02.05.2013].
26. Eurostat (2014): Todesursachen – standardisierte Sterbeziffer je 100 000 Einwohner – jährliche Daten. Letzte Aktualisierung 07.01.2014. [Online] [Zugriff am 15.05.2014].
27. Federici, Antonio; Rossi, Paolo Giorgi; Borgia, Piero ; Bartolozzi, Francesco ; Farchi, Sara ; Gausticchi, Gabriella (2005): The immunochemical faecal occult blood test leads to higher compliance than the guaiac for colorectal cancer screening programmes: a cluster randomized controlled trial. In: Journal of Medical Screening 12/2
28. Ferlay, J; Shin, HR; Bray, F; Forman, D; Mathers, C; Parkin, DM (2010): Cancer Incidence and Mortality Worldwide. Hg. v. International Agency for Research on Cancer
29. Gallagher, C; Lister, T; Smith, M (2012): Malignant disease. In: Clinical Medicine 2012. Hg. v. P. Kumar/ M. Clark. 8. Aufl., Edinburgh: Elsevier, 431 – 483
30. Guittet, L; Bouvier, V ; Mariotte, N ; Vallee, JP; Arsène, D; Boutreux, S; Tichet, J; Launoy, G (2007): Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. In: Gut 56/2, 2010–214
31. Hassan, C.; Giorgi Rossi, P.; Camilloni, L.; Rex, D.K. ; Jimenez-Cendales, B; Ferroni, E.; Borgia, P; Zullot, A.; Guasticchi, G. (2012): Meta-analysis: adherence to colorectal cancer screening and the detection rate for advanced neoplasia, according to the type of screening test. In: Alimentary Pharmacology & Therapeutics 36/10, 929–940
32. Haug, U; Kuntz, KM; Knudsen, AB ; Hundt, S ; Brenner, H (2011): Sensitivity of immunochemical faecal occult blood testing for detecting left- vs right-sided colorectal neoplasia. In: British Journal of Cancer 104/11, 1779–85
33. Haute Autorité de Santé (2013): Dépistage et prévention du cancer colorectal. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS)
34. Heresbach, D.; Chauvin, P.; Grolier, J.; Josselin, J. M. (2010): Cost-effectiveness of colorectal cancer screening with computed tomography colonography or fecal blood tests. In: Eur J Gastroenterol Hepatol 22/11–1372–1379

35. Hewitson, P; Glasziou, P; Irwig, L ; Towler, B ; Watson, E (2007): Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database System Review*,
36. Hoffman, Richard M.; Steel, Susan ; Yee, Ellen F.T.; Massie, Larry ; Schrader, Ronald M. ; Murata, Glen H. (2010): Colorectal cancer screening adherence is higher with fecal immunochemical tests than guaiac-based fecal occult blood tests: a randomized, controlled trial. In: *Preventive Medicine* 50/5-6, 299
37. Hol, L.; de Jonge, V.; van Leerdam, M.E.; van Ballegooijen, M.; Looman, C.W.N.; van Vuuren, A.J. ; Reijerink, J.C.I.Y. ; Habbema, J.D.F.; Essink-Bot, M.L. ; Kuipers, E.J. (2010): Screening for colorectal cancer: comparison of perceived test burden of guaiac-based faecal occult blood test, faecal immunochemical test and flexible sigmoidoscopy. In: *European Journal of Cancer* 46/11
38. Hughes, Karen ; Leggett, Barbara ; Del Mar, Christopher ; Croese, John ; Fairley, Stephen ; Masson, John ; Aitkne, Joanne ; Clavarino, Alexandra ; Janda, Monika ; Stanton, Warren R.; Tong, Shilu ; Newman, Beth (2005): Guaiac versus immunochemical tests: faecal occult blood test screening for colorectal cancer in a rural community. In: *Australian and New Zealand Journal of Public Health* 29/4
39. Khalid-de Bakker, C.; Jonkers, D. ; Smits, K. ; Mesters, I.; Masclee, A. ; Stockbrügger, R. (2011): Participation in colorectal cancer screening trials after first-time invitation: a systematic review. In: *Endoscopy* 43/12, 1059-1086
40. Ko, Cynthia W.; Dominitz, Jason A.; Nguyen, Toan D. (2003): Fecal occult blood testing in a general medical clinic: comparison between guaiac-based and immunochemical-based tests. In: *The American Journal of Medicine* 115/2, 1111-1114
41. Leeb, G.; Mach, K.; Haidinger, G.; Vutuc, C.; Böhm, G.; Stockenhuber, F.; Leodolter, A. (2010): B-PREDICT Studie („Burgenland gegen Dickdarmkrebs“): 6-Jahres-Daten des Screening-Programms zur Prävention von kolorektalen Neoplasien mittels immunlogischem Stuhltest im Burgenland/Österreich. In: *Z Gastroenterol* 48/08, P171-P171
42. Lejeune, C.; Dancourt, V.; Arveux, P.; Bonithon-Kopp, C.; Faivre, J. (2010): Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer in France using a guaiac test versus an immunochemical test. In: *Int J Technol Assess Health Care* 26/1-40-47
43. Levi Z; Birkenfeld S; Vilkin A; Bar-Chana M; Lifshitz I; Chared M; Maoz E; Niv Y (2011): A higher detection rate for colorectal cancer and advanced adenomatous polyp for screening with immunochemical fecal occult blood test than guaiac fecal occult blood test, despite lower compliance rate. A prospective, controlled, feasibility study. In: *International Journal of Cancer* 128/10, 2415-2424
44. Medical Advisory Secretariat (Hg.) (2009): Screening methods for early detection of colorectal cancers and polyps: summary of evidence-based analyses. (In: *Ontario Health Technology Assessment Series*. Hg. v. M. o. H. a. L.-T. Care. Bd. 9)
45. Medical Services Advisory Committee (2004): Faecal occult blood testing for population health screening. Assessment report Bd. reference 18 Canberra: MSAC

46. Mlakar Novak, Dominika ; Zakotnik, Jožica Maučec; Metličar, Tanja ; Svetel, Marjeta Keršič ; Bračko, Matej (2012): National colorectal cancer screening programme in Slovenia – Svit Programme. II. European colorectal cancer days – Brno 2013 – prevention and screening: Stakeholder Meeting [Online] [Zugriff am 21.6.2013].
47. NHS (2011): Colorectal Cancer. The diagnosis and management of colorectal cancer. NICE clinical guideline 131. National Institute for Health and clinical Excellence
48. OECD (2014): health status: cancer. Letzte Aktualisierung 06 2014 [Online]. <http://stats.oecd.org/> [Zugriff am 22.07.2014].
49. Quintero, E; Castells, A; Bujanda, L ; Cubiella, J; Salas, D ; Lanas, Á; Andreu, M ; Carballo, F ; Morillas, JD; Hernández, C (2012): Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal–cancer screening. In: New England Journal of Medicine 366/8, 697–706
50. Rabeneck, L; Rumble, RB ; Thompson, F ; Mills, M ; Oleschuk, C ; Whibley, A (2012): Fecal immunochemical tests compared with guaiac fecal occult blood tests for population–based colorectal cancer screening. In: Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology 26/3, 131–47
51. Rossum, van; Rijn, van; Verbeek; Oijen, van; Laheij; Fockens; Jansen; Adang; Dekker (2011): Colorectal cancer screening comparing no screening, immunochemical and guaiac fecal occult blood tests: a cost–effectiveness analysis. In: Int J Cancer 128/8, 1908
52. Rossum, van; van Rijn, AF; van Oijen, MGH; Fockens, P; Laheij, RJF; Verbeek, ALM (2009): False negative fecal occult blood tests due to delayed sample return in colorectal cancer screening. In: International Journal of Cancer 125/4, 746–50
53. Schaffartzik, Walter; Neu, Johann (2008): The Frequency of Medical Malpractice: The Results of the German Expert Panels and Arbitration Boards for Medical Liability. In: Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen 102/9, 525–528
54. Segnan, N.; Patnick, J.; von Karsa, L. (2010): European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition. Aufl. Luxembourg: WHO. International Agency for Research on Cancer
55. Senore, Carlo ; Ederle, Andrea ; Fantin, Alberto ; Andreoni, Bruno ; Bisanti, Luigi ; Grazzini, Grazia; Zappa, Marco ; Ferrero, Franco ; Marutti, Anna; Giuliani, Orietta; Armaroli, Paola ; Segnan, Nereo (2011): Acceptability and side–effects of colonoscopy and sigmoidoscopy in a screening setting. In: Journal of Medical Screening 18/3, 128–134
56. Sharp, L.; Tilson, L.; Whyte, S.; O’Ceilleachair, A.; Walsh, C.; Usher, C.; Tappenden, P.; Chilcott, J.; Staines, A.; Barry, M.; Comber, H. (2012): Cost–effectiveness of population–based screening for colorectal cancer: a comparison of guaiac–based faecal occult blood testing, faecal immunochemical testing and flexible sigmoidoscopy. In: Br J Cancer 106/5–805–816

57. SIGN (2011): Diagnosis and management of colorectal cancer. Quick Reference Guide 126. Scottish Intercollegiate Guidelines Network
58. Sobhani, I.; Alzahouri, K.; Ghout, I.; Charles, D. J.; Durand-Zaleski, I. (2011): Cost-effectiveness of mass screening for colorectal cancer: choice of fecal occult blood test and screening strategy. In: Dis Colon Rectum 54/7–876–886
59. Statistik Austria (2011): Registerzählung (31. Oktober), Gebietsstand 2011 [Online] [Zugriff am 15.05.2014].
60. Statistik Austria (2013): Österreichische Todesursachenstatistik. Erstellt am 25.10.2013 [Online] [Zugriff am 15.05.2014].
61. Statistik Austria (2013): Österreichisches Krebsregister [Online] [Zugriff am 16.05.2014].
62. Strafgesetzbuch: Fahrlässige Körperverletzung §§83–88. [www.ris.bka.gv.at](http://www.ris.bka.gv.at)
63. Stranz, Birgit (2010): Die rechtliche Stellung minderjähriger Patienten im Wandel der Zeit unter besonderer Berücksichtigung der Einwilligung in medizinische Behandlungen {20./21. Jh.}. Dr. iur. Dissertation, Wien
64. Tan, WS; Tang, CL; Koo, WH (2013): Opportunistic screening for colorectal neoplasia in singapore using an immunochemical faecal occult blood test (FIT) by the Singapore Cancer Society. In: Singapor Medical Journal 54/4, 220–223
65. Tannous, B; Lee-Lewandrowski, E; Sharples C, Brugge, W ; Bigatello, L; Thompson, T (2009): Comparison of conventional guaiac to four immunochemical methods for fecal occult blood testing: implications for clinical practice in hospital and outpatient settings. In: Clinica Chimica Acta 400/1–2, 120–22
66. UN (2006): Convention on the Rights of Persons with Disabilities; Article 25 [Online]. <http://www.un.org/disabilities/convention/conventionfull.shtml> [Zugriff am 16.07.2013].
67. United Nations (1990): International Convention on the Protection of the Rights of All Migrant Workers and Members of Their Families [Online]. <http://www.un.org/documents/ga/res/45/a45r158.htm> [Zugriff am 15.07.2013].
68. United Nations Human Rights (1966): International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights [Online]. <http://www.ohchr.org/EN/ProfessionalInterest/Pages/CESCR.aspx> [Zugriff am 2.5.2013].
69. Vart, Gemma; Banzib, Rita; Minozzic, Silvia (2012): Comparing participation rates between immunochemical and guaiac faecal occult blood tests: A systematic review and meta-analysis. In: Preventive Medicine 55/2, 87–92
70. WHO (1994): A Declaration on the Promotion of Patients' Rights in Europe [Online]. [http://www.who.int/genomics/public/eu\\_declaration1994.pdf](http://www.who.int/genomics/public/eu_declaration1994.pdf) [Zugriff am 15.07.2013].

71. Wilschut, JA ; Habbema, JD ; van Leerdam, ME; Hol, L ; Lansdorp-Vogelaar, I ; Kuipers, EJ (2011): Fecal occult blood testing when colonoscopy capacity is limited. In: Journal of the National Cancer Institute 103/23, 1741–51
72. World Medical Association (2007): World Medical Association Statement on Access to Health Care. Adopted by the 40th World medical Assembly Vienna, Austria, September 1988 and revised by the WMA General Assembly, Pilanesberg, South Africa, October 2006. In: World medical Journal 33/4
73. Zavoral, Miroslav ; Suchanek, Stepan ; Zavada, Filip ; Dusek, Ladislav ; Muzik, Jan ; Seifert, Bohumil ; Fric, Premysl (2009): Colorectal cancer screening in Europe. In: World Journal of Gastroenterology 15/47, 5915–5907