



BARMER GEK

Gesundheitswesen aktuell 2011

Beiträge und Analysen

herausgegeben von Uwe Repschläger,
Claudia Schulte und Nicole Osterkamp

Thomas Giese

„Früherkennung kolorektaler Karzinome durch Stuhltests. Eine Betrachtung des
medizinisch-ökonomischen Spannungsfeldes“

AUSZUG aus:

BARMER GEK Gesundheitswesen aktuell 2011 (Seite 270-295)

Thomas Giese

Früherkennung kolorektaler Karzinome durch Stuhltests

Eine Betrachtung des medizinisch-ökonomischen Spannungsfeldes

Der Beitrag unterzieht anerkannte und alternative Testverfahren zur Früherkennung von Darmkrebs einer kritischen Prüfung und Diskussion. Das aktuell von der GKV finanzierte Verfahren wird anhand der medizinischen Vor- und Nachteile und des gesundheitsökonomischen Nutzens bewertet. Dabei liegt ein Schwerpunkt auf den häufigen falsch-positiven Testergebnissen, die Folgeuntersuchungen und -kosten auslösen. Grundlage der Analysen sind Abrechnungsdaten aus dem Jahr 2009.

Einleitung und Ausgangssituation

Das kolorektale Karzinom (KRK) ist in Deutschland die zweithäufigste Krebserkrankung bei Männern und Frauen. Insgesamt erkranken jährlich etwa 73.000 Personen daran. Die Mortalität sinkt zwar in den letzten Jahren, dennoch ist das kolorektale Karzinom nach wie vor die zweithäufigste Todesursache in der westlichen Welt (Eickhoff et al. 2010). Die Patienten sterben durchschnittlich 13 Jahre vor ihrer statistisch errechneten Lebenserwartung. Innerhalb der Europäischen Union hat Deutschland die bei Weitem höchste Inzidenz (Anzahl der Neuerkrankungen) und Mortalität.

Kolorektales Karzinom (KRK)

Die überwiegende Mehrheit der kolorektalen Karzinome sind Adenokarzinome des Dickdarms, die sich aus den Drüsen der Darmschleimhaut ableiten. Kolorektale Karzinome treten in über 99 Prozent der Fälle im 120 bis 150 Zentimeter langen Dickdarm auf, während bösartige Tumoren des vier Meter langen Dünndarms so selten sind, dass hierfür keine Vorsorge sinnvoll ist. Andere bösartige Erkrankungen des Darms wie Karzinoide, vor allem im Blinddarm und im Dünndarm, Leiomyosarkome und gastrointestinale Stromatumoren (GIST), die sich aus der glatten

Muskulatur beziehungsweise dem Bindegewebe der Darmschleimhaut ableiten, sind selten und machen zusammen weniger als zwei Prozent aller Darmkrebsfälle aus.

Über 75 Prozent aller KRK treten spontan oder sporadisch auf, also ohne eine nach heutigem Stand der Forschung erkennbare Ursache. Der Tumor entwickelt sich aus gutartigen Polypen, sogenannten Adenomen, die, zunächst stecknadelkopfgroß, sehr langsam über Jahre wachsen und Pilzform und Pilzgröße annehmen. Die individuelle Krankengeschichte von Patienten mit adenomatösen Polypen ist mit einem erhöhten Risiko für eine zukünftige Entwicklung von zusätzlichen Polypen und Darmkrebs verbunden. In diesem Stadium sind die Polypen gefahrlos bei der Koloskopie (Spiegelung des gesamten Dickdarms mit einem flexiblen Endoskop) zu entfernen. Die Entartung des Gewebes (Adenom-Karzinom-Sequenz) verläuft langsam und dauert in der Regel 8 bis 15 Jahre, sie wachsen in die Tiefe der Darmwand ein und lassen sich dann nur noch operativ entfernen. Dieses Risiko steigt mit Größen von mehr als einem Zentimeter für adenomatöse Polypen, mit der Zahl und Gestalt der Polypen an (Winawer et al. 2006).

Vor allem Ernährungs- und Lebensgewohnheiten gelten als Risikofaktoren. Um das Risiko für ein kolorektales Karzinom zu senken, sollten Übergewichtige mit einem Body-Mass-Index (BMI) über 25 kg/m² möglichst abnehmen und Raucher ihren Nikotinkonsum einstellen. Auch Bewegungsmangel, fettreiche und ballaststoffarme Ernährung, Verzehr von rotem Fleisch und erhöhter Alkoholkonsum können die Entstehung eines Kolonkarzinoms beeinflussen. Genetische Faktoren spielen ebenfalls eine Rolle. Verwandte von Patienten mit einem Kolonkarzinom haben ein erhöhtes Erkrankungsrisiko.

Ein großer Teil der kolorektalen Karzinome könnte durch konsequente Vorsorge verhindert werden. Ein anerkannter Test zur Früherkennung von Darmkrebs ist die Bestimmung von okkultem (nicht sichtbarem) Blut in der Stuhlprobe. Er beruht auf der Tatsache, dass die Vorstufen

von Darmkrebs ebenso wie Darmkrebsgewebe häufig bluten. Dieses Blut kann mit biochemischen Stuhltests (auf Guajakharz basierender fäkaler okkultur Bluttest, gFOBT) nachgewiesen werden. Ein positiver Stuhltest ist ein ernstzunehmender diagnostischer Hinweis, der abgeklärt werden muss. Diesen Test können gesetzlich Versicherte im Alter von 50 bis 54 Jahren im jährlichen Abstand in Anspruch nehmen. Seit dem Jahr 2002 ist zur Früherkennung von Darmkrebs auch die präventive Koloskopie für Versicherte der gesetzlichen Krankenkassen im Alter ab 55 Jahren zugelassen. Diese Untersuchungsmethode gilt als Goldstandard zur Früherkennung von Darmkrebs. Der Artikel wird das Spannungsfeld zwischen medizinischer Sinnhaftigkeit einer Früherkennung des Darmkrebses mit dem aktuell gebräuchlichen Testverfahren auf Guajakbasis und einer möglichen Alternative unter Beachtung des ökonomischen Nutzens beleuchten.

Früherkennung

Früherkennungsmaßnahmen richten sich per definitionem an symptomfreie Gesunde. Das Ziel eines Screenings ist, die betreffende Krankheit (hier Darmkrebs) in einem so frühen Stadium zu entdecken, dass sie therapeutisch noch gut beherrschbar ist und dadurch ein letaler (tödlicher) Verlauf vermieden werden kann. Werden die Krebsvorstufen frühzeitig entdeckt und entfernt, so kommt der Krebs mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht zum Ausbruch. Screeningtests sollten allgemein anwenderfreundlich sein und eine möglichst hohe Sensitivität und Spezifität aufweisen. Die Sensitivität beschreibt die Wahrscheinlichkeit, wie gut der Test Personen mit der Krankheit richtig erkennt. Die Spezifität beschreibt die Wahrscheinlichkeit, wie gut der Test Personen ausschließt, die die Krankheit nicht haben.

Die WHO hat bereits im Jahr 1968 Entscheidungskriterien für die Angemessenheit von Präventionsprogrammen definiert, die nicht an Gültigkeit verloren haben (Wilson und Jungner 1968). Klar begrenzende Prinzipien sind schon deshalb notwendig, weil Früherkennungsakteure bei der Planung ihrer präventiven Eingriffe von deren positiven Wirkungen

überzeugt sind. Erst zeitversetzt und allmählich werden Schädigungen registriert. Zu einem akzeptablen und erfolgreichen Screeningprogramm gehören idealerweise sichere, einfache, zuverlässige, gültige, preiswerte, sehr sensitive und hochspezifische Tests. Das Risiko eines mit den Screeningmaßnahmen assoziierten physischen und psychischen Schadens muss bewiesenermaßen geringer sein als der Nutzen. Die Kosten müssen in einem annehmbaren Verhältnis zum Gesundheitsnutzen des Programms stehen.

Wichtige personelle, apparative und ökonomische Ressourcen des Gesundheitssystems sollten bestenfalls nicht für Gesunde verbraucht werden, ohne wirklich ein Mehr an Gesundheit in der Bevölkerung zu erzeugen. Die Erkrankung hat große sozioökonomische Auswirkungen. Einerseits sind die Kosten der adjuvanten und palliativen medikamentösen Therapie regelrecht explodiert. Neubauer und Minartz (2007) gehen von durchschnittlichen Behandlungskosten je Überlebendem von 15.400 Euro aus. Patienten, die an Darmkrebs versterben und zuvor zusätzlich eine Therapie (Operation, Chemotherapie, palliative Therapie) erhalten haben, verursachen im Durchschnitt Fallkosten in Höhe von 100.000 Euro. Die Autoren errechnen durchschnittliche Behandlungskosten pro Fall von 49.240 Euro.

Die hohe Krankheitslast in der Gesellschaft sowie die günstige Prognose bei frühzeitiger Entdeckung der Erkrankung prädestinieren das kolorektale Karzinom für ein bevölkerungsweites Screening. Die Frage nach einem effektiven diagnostischen Test für ein Screening ist verknüpft mit dem Ziel einer Senkung von Morbidität und Mortalität in der Zielbevölkerung. Bislang gibt es nur für den gFOBT (Guajak-Test für okkultes Blut im Stuhl) verlässliche Aussagen zur Effektivität. Die Vorteile dieses Tests liegen in seiner einfachen Anwendbarkeit und den geringen Kosten, seine Grenzen in der eingeschränkten Sensitivität zur Entdeckung von Karzinomen und deren Vorstufen. Es gilt als erwiesen, dass durch ein Darmkrebs-Screening von asymptomatischen Patienten (mit durchschnittlichem Risiko) Tumorerkrankungen zu einem frühen und heilbaren

Zeitpunkt erkannt werden können und die Sterblichkeit gesenkt werden kann (Whitlock et al. 2008).

Anforderungen an Screeningprogramme

Der gesundheitsökonomische Wert einer Intervention ist ausschließlich dann gegeben, wenn ein darstellbarer und messbarer Gesundheitsgewinn für die Bevölkerung entsteht. Wesentliche Punkte bei der Einführung eines Screeningprogramms sind eine umfassende Information aller Beteiligten mit Darstellung des Nutzens und Schadens sowie qualitätssichernde Maßnahmen, begleitet von Dokumentation und Evaluation. Der grundlegende Unterschied zwischen dem Einsatz eines diagnostischen Tests im Rahmen einer Symptomabklärung und einem Screening ist, dass typischerweise eine diagnostische Abklärung bei Menschen mit klinischen Symptomen (zum Beispiel sichtbares Blut im Stuhl) durchgeführt wird und ein Screening an einer klinisch unauffälligen Bevölkerungszielgruppe. Daraus ergibt sich für einen diagnostischen Test ein unterschiedliches Anforderungsprofil.

Zur Bewertung diagnostischer Leistungen in Screeningtests sind die prädiktiven Werte (positiver und negativer prädiktiver Wert) bedeutsam. Sie geben die Wahrscheinlichkeit an, ob eine Person mit einem gegebenen Testergebnis in der Tat die Krankheit hat (positiv) oder nicht (negativ). Sie sind spezifisch für die Bevölkerung, in der sie verwendet werden, da die Prävalenz der Erkrankung von der Bevölkerungsstruktur abhängt. Bei einem positiven Testergebnis ist die Wahrscheinlichkeit, dass die gesuchte Erkrankung vorliegt, erhöht. Wie stark die Wahrscheinlichkeit erhöht ist, hängt von der Güte des Tests und von der Häufigkeit der gesuchten Erkrankung ab. Ein negatives Testergebnis bedeutet, dass die gesuchte Erkrankung wahrscheinlich nicht vorliegt. Aber auch hier gibt es keine absolute Gewissheit (Steckelberg und Mühlhauser 2003).

Ein Test kann insgesamt vier Ergebnisse als Folge haben: ein richtig-positives Testergebnis, ein falsch-positives, ein richtig-negatives und ein

falsch-negatives. Abbildung 1 stellt Ursachen und Folgen für den Patienten der jeweiligen Testergebnisse dar.

Abbildung 1: Ursachen und Folgen von Screening-Testergebnissen

<p>Nachteile bei Personen mit positiven Testresultaten</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Komplikationen durch die Untersuchung ▪ Nebenwirkungen der Behandlung ▪ Nebenwirkungen aufgrund früher Diagnosemitteilung ▪ Angst in Zusammenhang mit der Untersuchung und Behandlung ▪ Kosten und Unannehmlichkeiten während der Untersuchung und Behandlung ▪ falsch-positives Ergebnis 	<p>Nachteile bei Personen mit negativem Testergebnis</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Angst im Zusammenhang mit dem Screeningtest ▪ falsche Sicherheit bei falsch-negativem Testergebnis ▪ verzögerte Diagnosestellung und später einsetzende Behandlung ▪ Kosten und Unannehmlichkeiten während der Untersuchung
<p>Ursachen und Folgen von falsch-positiven Testresultaten</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Blutung aus gutartigen Tumoren <1 cm, die in der Regel nicht maligne entarten (Muto et al. 1975) ▪ Diätfehler vor Screening ▪ Blutung aus Magen-Darm-Trakt mit Zufallsbefund von kleinen Adenomen ▪ Angst und Unannehmlichkeiten in Zusammenhang mit der Untersuchung ▪ Überdiagnostik durch Koloskopie mit unnötigen Komplikationen durch Untersuchung 	<p>Ursachen und Folgen von falsch-negativen Testresultaten</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ verzögerte Diagnose der Krebserkrankung und später einsetzende Behandlung ▪ schlechtere Prognose ▪ Angst im Zusammenhang mit dem Screeningtest ▪ falsche Sicherheit bei falsch-negativem Testergebnis ▪ ungleichmäßige Blutverteilung in Stuhlprobe ▪ Diätfehler vor Screening
<p>Schaden durch Screening</p> <p>(Abklärungsdiagnostik, Behandlung, Vorstufe von Krankheit beziehungsweise Risikofaktor). Patienten können sich ihrer Gesundheit nicht mehr sicher sein. Nur durch Kontrollen von außen ist diese Sicherheit noch herstellbar.</p>	

Quelle: eigene Darstellung nach Barrat 1999, Fitzpatrick 2001

Status quo

Der gFOBT ist seit den 1970er-Jahren Teil des deutschen KRK-Screeningprogramms und hat einen Empfehlungsgrad A. Die Wirksamkeit des gFOBT ist am besten wissenschaftlich belegt. Das geschieht gemessen an der Erfüllung evidenzbasierter Kriterien, im Vergleich zur Sigmoidoskopie (Spiegelung der unteren etwa 30 bis 40 Zentimeter des Dickdarmes und Enddarmes mit einem flexiblen Endoskop) und Koloskopie.

Ergebnisse randomisierter Studien liegen bislang nur für den gFOBT vor. Diese Studien zeigten eine Reduktion der Mortalität kolorektaler Karzinome um bis zu ein Drittel. In randomisierten, multizentrischen Studien hat der gFOBT eine durchschnittliche Sensitivität von 24 Prozent erzielt. Die Inzidenz wie auch die Darmkrebssterblichkeit wird um etwa 20 Prozent vermindert (Steckelberg und Mühlhauser 2003). Die Senkung der Morbidität/Mortalität beruht auf der Kombination von gFOBT und – bei positivem Befund – nachfolgender Sigmoidoskopie beziehungsweise Koloskopie (Mandel et al. 2000). Bei diesen können Polypen und Karzinome entdeckt und entfernt werden. Die Spezifität des Tests liegt bei 93 bis 97 Prozent für den Nachweis von Blut, die Sensitivität für die Entdeckung von Karzinomen liegt bei etwa 65 Prozent, für Adenome bei etwa 18 Prozent und korreliert mit der Adenomgröße (Müller et al. 2003).

Stuhltest auf okkultes Blut

Die Anwesenheit von Blut im Stuhlgang ist ein Indikator für Krebs. Tumoren oder Polypen im Dick- und Enddarm haben zahlreiche und leicht verletzbare Blutgefäße, sodass geringe Mengen Blut unmerklich in den Stuhl gelangen. Eine Blutung im Darmtrakt ist allerdings in der Regel nicht kontinuierlich, sondern mit Unterbrechungen und das Blut ist ungleichmäßig über den Stuhl verteilt. Zusätzlich ist die Blutmenge von der Größe der Polypen oder des Karzinoms abhängig. Das Screening auf die Anwesenheit von Blut im Stuhlgang ist weit weniger empfindlich für Polypen als für ein Karzinom (Hawk und Levin 2005). Etwa zwei Drittel der kolorektalen Karzinome sowie etwa 20 Prozent der Polypen zeigen im Verlauf einer Woche Blutbeimengungen im Stuhlgang (Young et al. 2002),

dadurch kommt es zur Begrenzung der möglichen klinischen Sensitivität des gFOBT: Wenn zum Zeitpunkt der Stuhlprobe das Karzinom oder der Polyp nicht blutet, kann auch dieser Tumor beziehungsweise diese mögliche Tumorstufe nicht durch gFOBT nachgewiesen werden. Daher werden jeweils zwei Stuhlproben an drei aufeinanderfolgenden Tagen gesammelt, entsprechend werden sechs Proben analysiert.

Wenn Blutspuren im Stuhl vorhanden sind, kommt es bei der Entwicklung der Testbriefe im Labor zu einer Verfärbung der Testfelder. Dies bedeutet einen positiven Befund. Ungewiss ist, von welcher Blutungsquelle das Blut stammt. Ein positives Testergebnis durch den nicht-invasiven gFOBT erlaubt keine Aussagen zur Lokalisation der Blutungsquelle. Daher sollten nach Empfehlung der Leitlinie invasive Untersuchungen wie Gastroskopie (Magenspiegelung) und Koloskopie folgen (National Health Committee 1999). Bisher gibt es keinen eindeutigen Konsens über die Anzahl der Proben, die eine Testrunde als positiv charakterisieren. Verschiedene Studien verwendeten unterschiedliche Schwellenwerte, die einen Test positiv werden lassen, sodass es zwangsläufig zu unterschiedlichen Eigenschaften der Tests hinsichtlich Sensitivität und Spezifität kommt. Obwohl der gFOBT theoretisch Blutungen aus allen Teilen des Darmtraktes erkennen kann, schlägt er stärker für den Dickdarm als für den oberen Magen-Darm-Trakt an.

Medikamenten- und Diät-Richtlinien

Falsch-positive Ergebnisse können mit gFOBTs durch Ernährungsfaktoren und die Einnahme bestimmter Medikamente zustande kommen. Für sieben Tage vor und während des Erfassungszeitraums müssen bestimmte Medikamente vermieden werden. Es wird eine schlackenreiche Kost empfohlen. Für drei Tage vor und während des Erfassungszeitraumes für Stuhlproben ist beispielsweise der Genuss von rotem Fleisch, Radieschen, Rettich, Brokkoli, Spinat, Bananen, Zitrusfrüchten und Säften zu vermeiden. Mehr als 250 mg Vitamin C pro Tag können das Screeningergebnis verfälschen. Hierbei ist zu beachten, dass die Lebensmittelhersteller zunehmend höhere Vitamin C-Dosen zur Verbesserung der

Haltbarkeit zusetzen, ohne dass eine Deklarationspflicht für das Lebensmittel besteht.

Bei Patienten mit positivem Testergebnis, die sich nicht an die Medikamenten- und Diätrichtlinien gehalten haben, soll der Test nicht unter Beachtung der Herstellerangaben wiederholt werden. Stattdessen ist direkt eine invasive Diagnostik durchzuführen (Smith et al. 2004). Bei der Durchführung des Screeningtests treten keine Nebenwirkungen auf. Ein mögliches Risiko ergibt sich aus den Folgeuntersuchungen wie beispielsweise der Sigmoidoskopie und Koloskopie.

Immunologischer fäkaler occulter Blut-Test (iFOBT)

Immunologische Tests für humanes Hämoglobin (iFOBT) weisen eine bessere Leistung auf als der Guajak-FOBT (gFOBT) mit verbesserter Sensitivität und Spezifität. Die Erkennung menschlichen Hämoglobins in Stuhlproben ist dadurch möglich geworden. Wissenschaftliche Studien zeigen, dass höhere Hämoglobin-Konzentrationen mit einem stark erhöhten Schweregrad der kolorektalen Neoplasien (Neubildungen) verbundenen sind (Allison et al. 2007). Dies hat zur Entwicklung quantitativer Tests beigetragen, bei denen das Verhältnis von Sensitivität zu Spezifität durch die Nutzer festgelegt werden kann. Diese Tests bieten die Möglichkeit zur flexiblen Einstellung des Cut-off (er legt fest, ab wann ein Testergebnis als positiv beziehungsweise negativ zu bewerten ist) auf lokale Gegebenheiten (apparative, logistische, personelle etc.) (Fraser et al. 2008). Allerdings müssen die Proben eine Kühlkette bis zum analysierenden Labor einhalten und es müssen spezielle Transportsysteme verwendet werden.

Die Sensitivität des iFOBT für KRK reicht von 66 bis 95 Prozent (Allison et al. 2007). Ein erster Vergleich zeigte für den iFOBT eine verbesserte Sensitivität und Spezifität als für den gFOBT (Sieg und Theilmeier 2006) und eine dementsprechend höhere Erkennungsrate für kolorektale Neoplasien (Guittet et al. 2007). Der wesentliche Vorteil des iFOBT sind die nicht notwendigen Diätvorschriften, es bleiben jedoch die

Beschränkungen bei Einnahme von Medikamenten, die leicht Magen-Darm-Erosionen und Blutungen induzieren können. Das Hämoglobin aus Blutungen (zum Beispiel Mundhöhle, Speiseröhre, Magen oder Dünndarm) des oberen Gastrointestinaltrakts wird in der Regel durch Bakterien und Verdauungsenzyme vor Erreichen des Dickdarms abgebaut und ist daher nicht immunchemisch reaktiv, beeinflusst das Ergebnis des iFOBT demnach nicht. Umgekehrt wird das Hämoglobin aus Blutungen des unteren Gastrointestinaltraktes (das heißt Blinddarm, Dickdarm oder Enddarm) weniger stark abgebaut. Die notwendige Konzentration der abbauenden Bakterien und Verdauungsenzyme ist in diesem Darmabschnitt nicht mehr vorhanden. Daher bleibt das Hämoglobin immunchemisch reaktiv. Somit können theoretisch die iFOBTs, wegen der erhöhten biologischen Spezifität für nicht abgebautes Hämoglobin aus dem unteren Gastrointestinaltrakt, die Gesamtkosten durch Senkung der Koloskopieraten (Vilkin et al. 2005) als Folge falsch-positiver Testergebnisse durch den gFOBT bewirken.

Es wurden signifikante Unterschiede in der analytischen Leistungsfähigkeit bei den immunologischen Tests gefunden (Lieberman und Weiss 2001). Eine sorgfältige Auswahl und Überprüfung eines geeigneten Testverfahrens im Hinblick auf eine überzeugende Sensitivität und Spezifität ist daher wesentlich für die kolorektale Krebsvorsorge. Wichtig ist, dass die Stuhlproben rasch genommen werden, da das Hämoglobin im Laufe der Zeit schrittweise abgebaut wird und nach etwa acht bis zehn Tagen nicht mehr nachweisbar ist. Spezielle iFOBT-Apparaturen helfen die Stuhlproben besser zu stabilisieren.

Bereits im Jahr 2002 ist die American Cancer Society Advisory Group zu dem Schluss gekommen, dass „die Beweise für die verbesserte Spezifität mit immunchemischen Tests und das Fehlen von Anforderungen an Diätereinschränkungen vor dem Test überzeugend genug sind, um die Richtlinie zu aktualisieren“. Auch ist die folgende Aussage enthalten: „Im Vergleich mit Guajak-Tests für den Nachweis von okkultem Blut sind immunchemische Tests patientenfreundlicher und wahrscheinlich gleich

oder besser in Bezug auf die Sensitivität und Spezifität“ (Smith et al. 2002). Studien konnten zeigen, dass Fälle mit fortgeschrittenem Dickdarmkrebs signifikant weniger wahrscheinlich diagnostiziert wurden, wenn in den letzten zwei oder drei Jahren gescreent wurde (Nakajima et al. 2003) und dass Todesfälle aufgrund von KRK signifikant weniger wahrscheinlich waren bei Patienten mit iFOBT im Vergleich zu den nicht gescreenten. Die Risikoreduktion in den Studien reichte von 40 bis 60 Prozent (Saito et al. 2000).

Abbildung 2: Gegenüberstellung der Vor- und Nachteile des gFOBT und iFOBT

<p>Vorteil des gFOBT zu iFOBT</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ günstiger Preis (etwa 1,50 Euro pro Test-Kit) 	<p>Nachteile des gFOBT zu iFOBT</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ geringere Sensitivität, 50 Prozent der Karzinome werden nicht erkannt ▪ negativer Testbefund schließt Karzinom nicht aus ▪ deutlich längere Testdauer (drei aufeinander folgende Stuhlproben notwendig)
<p>Vorteile des iFOBT im Vergleich zu dem gFOBT</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ verbesserte Spezifität: keine Reaktion mit nicht-menschlichem Hämoglobin, Vitamin C, Peroxidasen aus Nahrung, keine Reaktion mit Blut aus oberem Magen-Darmtrakt ▪ verbesserte Patientencompliance, da keine Diätvorschriften einzuhalten sind ▪ Sensitivität: Der iFOBT hat Vorteile gegenüber dem gFOBT bei Tests auf okkultes Blut durch intermittierende Blutungen, die nicht von Karzinomen aus dem Kolon und Rektum oder von großen Adenomen stammen ohne signifikante Verschlechterung der Spezifität ▪ deutlich geringere Blutmengen zur Bestimmung des Testergebnisses notwendig 	<p>Nachteile des iFOBT im Vergleich zum gFOBT</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ begrenzte klinische Studienlage: fehlende Studien zur Inzidenz und Mortalität, mindestens gleiche Wirksamkeit bei Darmkrebsmortalität (Blue Cross 2004) ▪ bei einzelnen Testanbietern ist keine Vorortanalyse möglich (Laborteste) ▪ Mehraufwand durch spezielle Transportsysteme

Quelle: eigene Darstellung

Koloskopie

Da alle Stuhluntersuchungen auf Darmkrebs nach den Leitlinien bei einem auffälligen Erstbefund koloskopisch abgeklärt werden sollen, muss das generelle Risiko einer Koloskopie beachtet werden (Singh et al. 2009). Wenn eine Koloskopie von spezialisierten Ärzten durchgeführt wird, treten bei 1.000 Koloskopien in etwa drei bis fünf Fällen schwere Komplikationen auf. Selbst wenn bedrohliche Nebenwirkungen nur im niedrigen Prozent- oder Promillebereich liegen, so werden sie in der Absolutzahl erheblich und zudem auf überwiegend Gesunde konzentriert.

Wird bei einer Koloskopie kein Adenom gefunden, gehört dieser Patient zu einer Niedrigrisikogruppe und hat eine sehr gute Chance, während der nächsten zehn Jahre kein Karzinom zu entwickeln. Dies wurde im Rahmen der prospektiven Screeningprogramme in Deutschland kürzlich gezeigt (Brenner et al. 2010). In den letzten Jahren wurde zunehmend klar, dass die Koloskopie aber auch große Polypen und ganz selten sogar Karzinome übersehen kann. Dabei kann der Untersuchungszeitpunkt (vormittags/nachmittags) eine wichtige Rolle spielen. Die Qualität der Untersuchung ist offensichtlich entscheidend. Die Anzahl der entdeckten Polypen scheint einen sehr guten Qualitätsparameter darzustellen (Kaminski et al. 2010).

Psychische Morbidität

Eine weitere negative Auswirkung des Screenings betrifft die psychische Morbidität. In der einen randomisierten Studie aus Schweden zum gFOBT-Screening wurde ein Fragebogen an die 2.932 Teilnehmer verschickt und es konnte festgestellt werden, dass 4,7 Prozent der Teilnehmer allein durch das Lesen des Einladungsschreibens „Angst oder Besorgnis“ verspürten. Dies reichte aus, um das tägliche Leben zu beeinflussen, und dass diese Angst oder Besorgnis sich auf 15 Prozent nach einem positiven Testergebnis erhöhte (Lindholm et al. 1997). Allerdings verschwand diese geäußerte Angst oder Besorgnis rasch nach dem Screeningprozess und nach einem Jahr erklärten 96 Prozent der Teilnehmer, sie hätten die Gelegenheit begrüßt, gescreent worden zu sein.

Im Rahmen der Nottingham-Studie zeigte sich ein ähnliches Ergebnis. Die höchste psychische Morbidität wurde bei jenen Teilnehmern mit einem positiven Testergebnis gefunden. Aber bei denjenigen mit einem falsch-positiven Testergebnis sank am Tag nach der Koloskopie die psychische Morbidität und blieb auch noch einen Monat später niedrig (Parker et al. 2002). Es scheint so, dass der Screeningprozess Ängste verursacht, diese aber im Falle einer negativen Nachuntersuchung nur von kurzer Dauer sind.

Die unsachgemäße Verwendung von Screeningtests

Eine Studie in den USA hat gezeigt, dass 78 Prozent der befragten Gastroenterologen die gFOBTs im Rahmen einer digitalen rektalen Untersuchung aus einer einzigen Stuhlprobe durchführten. Ebenso berichtete das National Health Interview Survey darüber, dass etwa die Hälfte der gFOBTs während einer körperlichen Untersuchung beim Arzt mit einer einzelnen Probe durchgeführt wurde, anstatt diesen Test selbstständig daheim nach Herstellerangaben durchzuführen (Seef, Shapiro und Nadel 2002). Ein einzelner gFOBT während eines Arztbesuches ist wahrscheinlich weniger empfindlich als das von der FDA zugelassene Test-Kit mit jeweils zwei Stuhlproben, die an drei aufeinanderfolgenden Tagen gesammelt werden, entsprechend sechs analysierten Proben. Hier wurde jedoch nur eine Probe genommen, sodass die Evidenz für dieses Verfahren fehlt.

Außerdem verwenden die Ärzte häufig die gFOBTs aus anderen Gründen als für die Darmkrebs-Früherkennung, wie Bluterbrechen, Teerstuhl, Sodbrennen oder Verdauungsstörungen (Sharma et al. 1999). Der Test ist hierfür weder zugelassen noch klinisch validiert. Dies konnte auch durch eine amerikanische Studie belegt werden. Hier hatten 35 Prozent der Patienten mindestens einen Grund dafür, dass der gFOBT unangebracht war und mindestens 19 Prozent der Patienten sollten gar keinen Screeningtest oder eine Darmkrebsdiagnostik durchlaufen (Fisher et al. 2006).

Auswertungen gFOBTs bei Versicherten der BARMER GEK

Grundlage für die Auswertung waren Abrechnungsdaten aus dem Jahr 2009 der Versicherten der BARMER vor der Fusion mit der GEK. Die Datenbasis bilden pseudonymisierte Abrechnungsdaten von etwa sieben Millionen Versicherten. Ausgewählt wurden Versicherte zwischen 50 und 74 Jahren, für die mindestens eine der EBM-Abrechnungsziffern 01734, 01740, 32040 oder 40150 abgerechnet wurde. Unter der Annahme, dass alle Versicherten dieses Kollektivs einen gFOBT bekommen hatten, wird als positives gFOBT-Ergebnis eine daraufhin folgende Koloskopie (EBM-Ziffern 01741 und 13421 [ambulant oder stationär]) innerhalb eines Zeitraums von zwei Quartalen (182 Tage) interpretiert. Unbeantwortet muss in diesem Zusammenhang die Frage bleiben, wie viele Stuhltests insgesamt als positiv zu werten sind. Anhand der uns vorliegenden Abrechnungsdaten ist eine solche Analyse nicht möglich.

Als richtig-positives Testergebnis galten die EBM-Abrechnungsziffern 01742 oder 01743 (Polypabtragung und Histologie), den Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) mit Abrechnung des Schlüssels 5-452.21 oder 5-452.22 (Polypektomien) oder die Dokumentation der Diagnoseschlüssel nach ICD 10, die Polypen, Adenome oder Krebserkrankungen im Darmbereich kodieren (D01.0, D01.2, D12, D12.6, D37.4, D37.5, K62.1, K63.5, C18-C21, C78.5). Unter diesen Annahmen hatten 763.078 Versicherte im Jahre 2009 einen gFOBT erhalten, von denen 60.035 (7,9 Prozent) nach den obigen Kriterien positiv gedeutet wurden. Daraufhin erfolgte eine Koloskopie, die bei 38.498 (64 Prozent) Versicherten ohne dokumentierten pathologischen Befund blieb. 21.537 (36 Prozent) Versicherte galten nach den Unterlagen als richtig-positiv. Einen behandlungsbedürftigen Befund gemäß OPS oder einen Karzinombefund nach kodierter ICD wiesen 1.729 Versicherte aus, die sich dem gFOBT unterzogen hatten. Dementsprechend lag die Karzinom-Prävalenz im Kollektiv bei 0,23 Prozent.

Der Anteil der diagnostizierten KRK, bei denen nach einem positiven gFOBT eine Koloskopie durchgeführt wurde, betrug drei Prozent. Der

Anteil, bei dem nach einem positiven gFOBT eine Polypektomie durchgeführt wurde, betrug 18 Prozent. Infolgedessen betrug die Quote 28,8 detektierte Krebserkrankungen (1.729 von 60.035) und 288,3 entdeckte Polypen/Adenome (17.308 von 60.035) pro 1.000 Koloskopien. Der errechnete positive Voraussagewert (PPV) für ein Karzinom im Darmbereich, verifiziert durch eine nachfolgende Koloskopie anhand ambulanter und stationärer Abrechnungsziffern, betrug etwa drei Prozent. Um den Faktor 10 besser war der PPV für Polypen/Adenome.

Tabelle 1: Auswertungsergebnisse gFOBT bei Versicherten der BARMER GEK

	Versicherte	Anteil an gFOBT (in Prozent)
gFOBT abgerechnet	763.078	–
mit Koloskopie	60.035	7,9
mindestens ein Polyp oder Adenom	17.308	2,3
mindestens ein Karzinom	1.729	0,2
mindestens ein Polyp/Adenom/Karzinom	18.362	2,4
mindestens ein Zuschlag oder OPS	10.771	1,4
mindestens irgendein Befund	21.537	2,8

Quelle: BARMER GEK-Daten 2009

Diskussion

Früherkennung ist nicht als sogenannte Diagnostik bei vielen definiert. Vielmehr hat sie ihre eigenen biologischen und biostatistischen Besonderheiten, die bei jeder Ein- und Durchführung von Früherkennung und Früherkennungsprogrammen beachtet werden müssen. Früherkennung hat in Bezug auf den Nutzen primär einen populationsbezogenen Nutzen. Die gesamte Durchführungslogik von Früherkennungsprogrammen ist durch den populationsbezogenen Ansatz geprägt.

Darmkrebs gehört zu den Erkrankungen, bei denen ein Früherkennungsprogramm in Deutschland installiert ist. Die Durchführung einer

jährlichen gFOBT ist eine empfohlene Option für die Darmkrebsfrüherkennung für durchschnittlich gefährdete Personen ab 50 Jahren. Bis jetzt sind nur für den guajakbasierten FOBT in großen randomisierten Studien klinisch und ökonomisch positive Ergebnisse publiziert. Die Ergebnisse der Datenanalyse bestätigen das Dilemma des gFOBT: die geringe Sensitivität und eine begrenzte Spezifität. Durch die hohe Anzahl der falsch-positiven Testergebnisse sind im Versichertenkollektiv etwa zwei von drei darauffolgenden Koloskopien zur Befundabklärung ohne dokumentierten pathologischen Befund geblieben.

Dabei steht mit dem iFOBT ein Testverfahren zur Verfügung, das eine höhere Sensitivität und Spezifität als der gFOBT aufweist, was durch eine vergleichende Untersuchung gezeigt werden konnte (Guittet et al. 2006). Dabei ist der iFOBT in der Lage, den Cut-off des Tests an die zur Verfügung stehen Ressourcen der Koloskopie unter Beibehaltung einer angemessenen Erkennungsrate von Neoplasien umzusetzen. Bei dem üblichen Cut-off-Punkt von 20 ng/ml Hämoglobin im Stuhl wurde der Gewinn an Sensitivität im Zusammenhang mit der Verwendung von iFOBT (50 Prozent höherer Detektionsrate für Krebs und 256 Prozent höhere Rate für Hochrisiko-Adenome) mit einem Rückgang der Spezifität erkauft. Bei einem Schwellenwert von 50 ng/ml erkannte der iFOBT mehr als doppelt so viele fortgeschrittene Neoplasien wie der gFOBT ohne einen Verlust an Spezifität. Bei einem Schwellenwert von 75 ng/ml mit einer ähnlichen Rate richtig-positiver Ergebnisse wie beim gFOBT zeigte die Verwendung von iFOBT einen Gewinn an Sensitivität von 90 Prozent und eine Abnahme der falsch-positiven Rate von 33 Prozent für fortgeschrittene Neoplasien.

Das Überleben nach der Diagnose von KRK hängt stark mit Stadium der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose zusammen: je lokalisierter der Tumor, desto besser die Prognose. Deshalb wird die frühe Identifikation der Malignität durch ein Screening als wichtig angesehen. Dieses Ergebnis ist auch aus Sicht eines Kostenträgers von erheblicher Bedeutung. Wenn nach Empfehlungen der Leitlinien Versicherte mit einem positiven

Stuhltest einer weiterführenden Abklärungsdiagnostik zugeführt werden, entstehen durch die Koloskopie Kosten von etwa 200 Euro pro Versichertem. Ein Screeningprogramm auf Basis des iFOBT erscheint durch die höhere Spezifität die Anzahl unnötiger Koloskopien zu vermeiden. Dies kann ein entscheidender Faktor für die Wirtschaftlichkeit eines Screeningprogramms für Darmkrebs werden. Darüber hinaus ist er wesentlich patientenfreundlicher.

Wissenschaftler aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum zeigten kürzlich, dass einige immunologische Tests dem gebräuchlichen Verfahren (gFOBT) deutlich überlegen sind, besonders was das Aufspüren von Krebsvorstufen betrifft. So entdeckten sie durchweg einen mehr als doppelt so hohen Anteil der Darmkrebsvorstufen. Der Gewinn ist bei Patienten mit Hochrisiko-Adenomen höher als bei Krebserkrankungen. Welcher Screeningtest am besten zur Darmkrebsfrüherkennung geeignet erscheint, ist abhängig von verschiedenen Faktoren wie der Akzeptanz bei den Versicherten und der Sicherheit des Tests, dem Beweis der klinischen Wirksamkeit sowie von wirtschaftlichen Überlegungen. In den deutschen Leitlinien ist die Verwendung von immunologischen Stuhltests (iFOBT) derzeit nicht empfohlen und im Leistungskatalog der GKV nicht enthalten. In den amerikanischen Leitlinien werden sie bereits als Alternative zum bekannten Standardtest erwähnt.

Alle Studien über Screeninguntersuchungen betonen die entscheidende Bedeutung einer hohen Teilnehmerquote, um das Ziel der Reduzierung der Mortalität von KRK zu erreichen. Die Verbesserung der Compliance von Patienten zur Teilnahme an Früherkennung ist möglich, aber ärztliche Begeisterung ist nötig. Hier spielt die Arzt-Patienten-Kommunikation die entscheidende Rolle. Es konnte gezeigt werden, dass die Teilnahmequoten der Patienten am höchsten ausfallen, wenn der Arzt sich begeistert zeigt, was den Nutzen der Früherkennung anbetrifft. Diese Quote liegt für gFOBT 9,8-mal höher, als wenn der Arzt die Untersuchung nicht erwähnt (Fox et al. 2009). In der wissenschaftlichen Literatur wird die geringe Compliance der Bevölkerung im Zusammenhang mit

Dickdarmkrebs-Screeningprogrammen auch auf ein unterschätztes Erkrankungsrisiko, ein überschätztes Komplikationsrisiko und unterschätzte Therapiemöglichkeiten zurückgeführt. Eine Cluster-randomisierte Studie in Italien kam bei dem Vergleich von gFOBT zu iFOBT zu dem Resultat, dass die Compliance bei dem immunchemischen Test höher war (Federici et al. 2005).

Früherkennung erzeugt nachweisbaren Nutzen, aber auch Schaden. Beides ist anders als bei einer Diagnostik beim symptomatischen Patienten sowohl unterschiedlich definiert als auch anders zu berechnen. Potenzielle Teilnehmer von Früherkennung müssen über ihren individuellen potenziellen Nutzen und Schaden aufgeklärt werden, bevor sie einer Untersuchung zustimmen. Ein Screeningprogramm stellt ein auf Studienbasis optimiertes, systematisches Programm in Bezug auf das Verhältnis Nutzen zu Schaden dar. Jegliche Veränderung an dem operationalisierten Programm kann zu deutlichen Verschiebungen im Verhältnis von Nutzen zu Schaden führen. Diese Verschiebungen sind aber ohne erneute Studien nicht bestimmbar. Insofern gibt es starke Argumente für das Festhalten an vorgegebenen Definitionen zu Abläufen und Definitionen von Pathologien in Screeningprogrammen. In Deutschland werden solche Veränderungen an vorhandenen systematischen Programmen bei deren Realisierung nicht selten und dann auch teilweise individualisiert durchgeführt. Dies stellt einen Qualitätsmangel oder gar eine Gefährdung der Versorgten dar.

Hausärzte weisen Wissenslücken und ein unterschiedliches Verständnis als Lotse im Gesundheitssystem auf. Auch fehlende ärztliche Honorierung kann zu einer Nichtbeteiligung am Screeningprozess führen. Viele Studien geben an, dass präventive Maßnahmen weit weniger häufig als empfohlen durchgeführt werden. Zeitmangel wird als häufigste Ursache angeführt. Ein amerikanischer Modellhausarzt müsste für evidenzbasierte präventive Maßnahmen für eine Durchschnittsbevölkerung von 2.500 Personen täglich insgesamt 7,4 Arbeitsstunden aufwenden (Yarnall et al. 2003).

Hausärzte setzen Screeningempfehlungen nur mangelhaft um, was als Qualitätsmangel interpretiert wird und mit Überschätzung der Qualität der erbrachten Leistung, Trägheit und fehlendem Training gleichgesetzt wird. Hausärzte selbst geben auch ethische Bedenken an, statistische Wahrscheinlichkeiten auf individuelle Patienten zu übertragen. Ebenso sei ihnen das Wissen, dass Gesundheit auch durch andere als evidenzbasierte biomedizinische Faktoren, wie soziale Ungleichheit und destruktive menschliche Beziehungen, beeinflusst wird, nicht immer präsent. Dennoch werden sogenannte private Programme und/oder Individuelle Gesundheitsleistungen (IGeL) angeboten, die keinerlei Studien-Basierung haben und damit gegebenenfalls auch Schaden anrichten können, wenn beispielsweise symptomatische Patientengruppen zum Test aufgefordert werden oder qualitativ minderwertige Tests verwendet werden. Schließlich werden auch in Arztpraxen Früherkennungen angeboten, die nach Studienlage und in Bezug auf eine versorgte Gruppe von Menschen mehr Schaden als Nutzen haben werden (Abholz 2010). Als Barrieren für ein Dickdarmkrebs-Screeningprogramm werden zusammenfassend die Bereiche Patientenakzeptanz, Hausärzte und Finanzierung identifiziert.

Die Auswertungen des Kollektivs von BARMER Versicherten aus dem Jahre 2009 zeigten bei etwa jedem zwölften Versicherten (7,9 Prozent) einen Nachweis von Blut im Stuhl. Einschränkend muss man an dieser Stelle anführen, dass aus den Daten nicht erkannt werden kann, ob sich alle Versicherte mit einem positiven Testresultat auch, wie in den Leitlinien gefordert, zu einer Abklärungskoloskopie bereiterklärt haben. Ebenso wenig ließ sich aus den verwendeten Abrechnungsdaten ermitteln, ob nicht auch bei Versicherten mit unauffälligem gFOBT-Ergebnis eine Abklärungskoloskopie veranlasst wurde.

Bei denjenigen, die sich einer Darmspiegelung unterzogen, wurde bei 64 Prozent der Untersuchungen kein auffälliger Befund festgestellt, also weder ein bösartiger Tumorbefund noch ein gutartiger behandlungswürdiger Polypenbefund diagnostiziert. Die Sorgen und Aufregungen

nach einem positiven Stuhltest waren überflüssig, ebenso wie belastende Vorbereitungen zur Darmspiegelung und nicht zuletzt auch die zeitlichen und apparativen Ressourcen der untersuchenden Ärzte. Voraussetzung für die Realisierung von Kosteneinsparungen ist eine deutlich bessere Vorhersagewahrscheinlichkeit bei positiven Testergebnissen des eingesetzten Stuhltests auf okkultes Blut. Nur wenn ein positiver Stuhltest in der dann anstehenden Abklärung mit einer Darmspiegelung wesentlicher häufiger relevante behandlungswürdige Befunde aufdeckt, scheint zum einen die Aufregung und Sorge eines Versicherten über einen positiven Stuhltest moralisch vertretbar als auch die zum Teil belastende Vorbereitung für eine Darmspiegelung gerechtfertigt zu sein. Zum anderen werden die begrenzt zur Verfügung stehenden Ressourcen der Ärzte effektiver eingesetzt und die finanziellen Mittel der Kostenträger sinnvoller genutzt werden können.

Fazit und Empfehlungen

Die aktuell geltende Darmkrebs-Früherkennung erfüllt die ursprünglichen Kriterien von Wilson und Jungner (1968). Die Erweiterungen dieser Kriterien auf praktische und ethische Fragen betonen vor allem, dass Screeningprogramme mit ausreichender Qualitätssicherung aufeinander abgestimmte Aktionen sein sollten, allgemein zugänglich und umfassend über einen potenziellen Nutzen und Schaden informieren, jedoch keinen moralischen Druck auf teilnehmende Einzelpersonen auszuüben haben.

Für die Früherkennung eignen sich solche Tests am besten, die eine hohe Entdeckungsrate aufweisen und gleichzeitig bei unauffälligem Befund zuverlässig Entwarnung geben. Die in Deutschland etwa vierfach höheren Kosten für immunologische Tests gegenüber den klassischen guajakbasierten Stuhltests könnten durch die verbesserte Sensitivität und damit höhere Erkennungsrate von kolorektalen Neoplasien kompensiert werden. Es ist medizinisch und gesundheitsökonomisch von herausragender Bedeutung, dass die besten verfügbaren Tests eingesetzt werden, um die Stuhluntersuchung in ihrer Aussagefähigkeit zu verbessern.

Internationale Studien geben Anlass, das iFOBT-Verfahren durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) als Alternative zum gFOBT zu prüfen. Künftig erhält der G-BA die Möglichkeit, vielversprechende innovative Untersuchungs- und Behandlungsmethoden in der Versorgungspraxis zu erproben. Die Verbesserung des Darmkrebscreenings könnte dafür eine willkommene Gelegenheit darstellen. Für die Zulassung zum routinemäßigen Darmkrebscreening von immunologischen Testverfahren (iFOBT) ist in jedem Fall eine klinische Validierung unabdingbare Voraussetzung. In der Folge ist eine deutliche Qualitätsverbesserung der Darmkrebsprävention in Deutschland zu erwarten.

Die gesetzlichen Krankenkassen unterliegen dem Wirtschaftlichkeitsgebot. Die Ergebnisse der Auswertungen zeigen, dass eine Vielzahl unnötiger Koloskopien hohe Folgekosten und sowohl physische als auch psychische Belastungen für die Patienten mit sich bringen. Ein Kompromiss zwischen gesundheitlichem Gewinn und Kosten, sowohl unter Berücksichtigung der Akzeptanz und der Erschwinglichkeit, ist notwendig. In Zeiten von knappen Ressourcen sollten die Mittel so verteilt werden können, dass die Finanzierung von Screeningprogrammen mit nachgewiesen positivem Effekt gesichert werden kann.

Literatur

- Abholz, H., und C. Lerch (2010): Früherkennung, Screening – Zielsetzung und Gesetzmäßigkeiten, Teil II. Zeitschrift für Allgemeinmedizin.
- Allison, J. E., L. C. Sakoda, T. R. Levin, J. P. Tucker, I. S. Tekawa, T. Cuff, M. P. Pauly, L. Shlager, A. M. Palitz, W. K. Zhao, J. S. Schwartz, D. F. Ransohoff und J. V. Selby (2007): Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst* 99: S. 1462-1470.
- Brenner, H., U. Haug, V. Arndt, C. Stegmaier, L. Altenhofen und M. Hoffmeister (2010): Low Risk of Colorectal Cancer and Advanced Adenomas More than 10 Years after Negative Colonoscopy. *Gastroenterology*. 138. S. 870-876.

- Eickhoff, A., M. Bechtler, R. Jakobs und J. F. Riemann (2010): Je früher, desto besser: Kolorektale Karzinome erkennen. Leitlinien und Prophylaxe bei Darmkrebs. *CME*. 7 (2). S. 62-68.
- Federici, A., P. Giorgi Rossi, P. Borgia, F. Bartolozzi, S. Farchi und G. Gausticchi (2005): The immunochemical faecal occult blood test leads to higher compliance than the guaiac for colorectal cancer screening programmes: a cluster randomized controlled trial. *J Med Screen*. 12 (2). S. 83-88.
- Fisher, J. A., C. Fikry und A. B. Troxel (2006): Cutting cost and increasing access to colorectal cancer screening: another approach to following the guidelines. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 15 (1). S. 108-113.
- Fitzpatrick, M. (2001): *The tyranny of health – doctors and the regulation of lifestyle*. London: Routledge.
- Fox, S. A. et al. (2009): Cancer screening adherence: Does physician-patient communication matter? *Patient Education and Counseling*. Volume 75. Issue 2. May 2009. S. 178-184.
- Fraser, C. G., C. M. Matthew, K. McKay, F. A. Carey und R. J. Steele (2008): Automated immunochemical quantitation of haemoglobin in faeces collected on cards for screening for colorectal cancer. *Gut* 57. S. 1256-1260.
- Guittet, L., V. Bouvier, N. Mariotte, J. P. Vallee, D. Arsene, S. Boutreux, et al. (2006): Comparison of a guaiac-based and an immunochemical fecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average-risk population. *Gut* 4. S. 4.
- Guittet, L., V. Bouvier, N. Mariotte, J. P. Vallee, D. Arsène, S. Boutreux, J. Tichet und G. Launoy (2007): Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut* 56. S. 210-214.
- Hawk, E. T., und B. Levin (2005): Colorectal cancer prevention. *Journal of Clinical Oncology*. 23 (2). S. 378-391.
- Kaminski, M. F., R. Jaroslaw, E. Kraszewska, M. Polkowski, U. Wojciechowska, J. Didkowska, M. Zwierko, M. Rupinski, M. P. Nowacki und E. Butruk (2010): Quality Indicators for Colonoscopy and the Risk of Interval Cancer. *N Engl J Med*. 362. S. 1795-1803.

- Lieberman, D. A., und D. G. Weiss for the Veterans Affairs Cooperative Study Group 380 (2001): One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *New Engl J Med.* 345. S. 555-560.
- Lindholm, E., B. Berglund, J. Kewenter und E. Haglund (1997): Worry associated with screening for colorectal carcinomas. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 32 (3). S. 238-245.
- Mandel, J. S., T. R. Church, J. H. Bond et al. (2000): The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 343. S. 1603-1607.
- Müller, C., B. Dragosics, F. Renner et al. (2003): Kolonkarzinom-Screening. *Österreichische Ärztezeitung* November. 22.-25. S. 32-40.
- Muto, T., H. J. Bussey und B. C. Morson (1975): The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer.* 36 (6). S. 2251-2270.
- Nakajima, M., H. Saito, Y. Soma, T. Sobue, M. Tanaka und A. Munakata (2003): Prevention of advanced colorectal cancer by screening using the immunochemical faecal occult blood test: a case-control study. *British Journal of Cancer.* 89 (1). S. 23-28.
- National Health Committee Working Party on Population Screening for Colorectal Cancer (1999): Recommendations on population screening for colorectal cancer in New Zealand. *New Zealand Medical Journal.* 112 (1080). S. 4-6.
- Neubauer, G., und C. Minartz (2007): Ökonomische Aspekte der Darmkrebsvorsorge: Kosten der Prävention vs. Kosten der Therapie. Studie im Auftrag der Stiftung Lebensblicke. München.
- Parker, M. A., M. H. E. Robinson, J. H. Scholefield und J. D. Hardcastle (2002): Psychiatric morbidity and screening for colorectal cancer. *Journal of Medical Screening.* 9 (1). S. 7-10.
- Saito, H., Y. Soma, M. Nakajima, J. Koeda, H. Kawaguchi, R. Kakizaki et al. (2000): A case-control study evaluating occult blood screening for colorectal cancer with hemoccult test and an immunochemical hemagglutination test. *Oncol Rep.* 7 (4). S. 815-819.

- Seeff, L. C., J. A. Shapiro und M. R. Nadel (2002): Are we doing enough to screen for colorectal cancer? Findings from the 1999 Behavioral Risk Factor Surveillance System. *J Fam Pract.* 51 (9). S. 761-766.
- Sharma et al. (1999): Survey of Internal Medicine Residents' Use of the Fecal Occult Blood Test and Their Understanding of Colorectal Cancer Screening and Surveillance. *Gastroenterology* 116. A502.
- Sieg, A., und A. Theilmeier (2006): Ergebnisse der Vorsorge-Koloskopie 2005. Internet-basierte Dokumentation. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 131. S. 379-383.
- Singh, H., R. B. Penfold, C. DeCoster et al. (2009): Colonoscopy and its complications across a Canadian regional health authority. *Gastrointest. Endosc.* 69 (3 Pt 2). S. 665-671.
- Smith, R. A., V. Cokkinides, A. C. von Eschenbach, B. Levin, C. Cohen, C. D. Runowicz et al. (2002): American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. *CA CancerJ Clin.* 52 (1). S. 8-22.
- Smith, R. A., V. Cokkinides, H. J. Eyre (2004): American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. *CA: a cancer journal for clinicians.* 54 (1). S. 41-52.
- Steckelberg, A., und I. Mühlhauser (2003): Darmkrebs Früherkennung, Screening. Universität Hamburg, Fachwissenschaft Gesundheit.
- Vilkin, A., P. Rozen, Z. Levi, A. Waked, E. Maoz, S. Birkenfeld, et al. (2005): Performance characteristics and evaluation of an automated-developed and quantitative, immunochemical, fecal occult blood screening test. *The American journal of gastroenterology.* 100 (11). S. 2519-2525.
- Whitlock, E. P., J. S. Lin, E. Liles, T. L. Beil und R. Fu (2008): Screening for Colorectal Cancer: A Targeted, Updated Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine.* 149 (9). S. 638-658.
- Wilson, J. M. G., und G. Jungner (1968): Principles and practice of screening for disease. Public health paper Number 34. Geneva: WHO.

Winawer, S. J., A. G. Zauber, R. H. Fletcher, J. S. Stillman, M. J. O'Brien, B. Levin et al. (2006): Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *Gastroenterology*. 130 (6). S. 1872-1885.

Yarnall, et al. (2003): Is there enough time for prevention? *Am J Public Health*. 93. S. 635-641.

Young, G. P., D. J. St John, S. J. Winawer, P. Rozen, WHO und Omed (2002): Choice of fecal occult blood tests for colorectal cancer screening: recommendations based on performance characteristics in population studies: a WHO (World Health Organization) and OMED (World Organization for Digestive Endoscopy) report. *Am J Gastroenterol*. 97 (10). S. 2499-2507.

Die vollständige Literaturliste zu diesem Beitrag finden Sie unter www.barmer-gek.de/121574