

# Kommentar Expertenbeirat



## Original-Titel

Vergleich eines fäkalen immunochemischen Testes mit einem Guajak basierten fäkalen okkulten Bluttest

Superior diagnostic performance of faecal immunochemical tests for haemoglobin in a head-to-head comparison with guaiac based faecal occult blood test among 2235 participants of screening colonoscopy.

## Autoren:

Brenner H, Tao S.  
Europ. J. Cancer 2013;49:3049-3054

## Kommentar:

Prof. Dr. med. R. Porschen, Klinik für Innere Medizin, Klinikum Bremen-Ost; 11.02.2014

Frühere große Populationsstudien haben gezeigt, dass das Screening mit einem Guajak basierten Stuhltest (FOBT) die Mortalität des kolorektalen Karzinoms reduziert. Diese Tests weisen eine hohe Spezifität, aber eine relativ niedrige Sensivität bezüglich der Detektion kolorektaler Neoplasien auf. In der Zwischenzeit sind immunochemische Tests (FIT) zum Nachweis von Hämoglobin im Stuhl entwickelt worden.

Das Ziel der hier kommentierten Arbeit war es, 3 quantitative FIT mit einem FOBT zu vergleichen. Referenzmethode war die Durchführung einer Screeningkoloskopie.

**Methodik:** Im Rahmen einer laufenden Screeningstudie wurden Teilnehmer aus 20 teilnehmenden gastroenterologischen Praxen rekrutiert. Teilnehmende Personen erhielten als FOBT den HemOccult (Beckman Coulter, Krefeld). Dieser Test enthält 2 Testfelder, die mit Stuhlproben versehen wurden. Zusätzlich wurden die Teilnehmer aufgefordert eine zusätzliche Stuhlprobe in einem kleinen Container einzufrieren bis zum Tag der Koloskopie. Der FOBT Test galt als positiv, wenn mindestens einer der beiden Fenster ein positives Testresultat ergab. Die Entwicklung des eingefrorenen Stuhls für die Durchführung der FIT Analyse wurde in einem Zentrallabor durchgeführt.

Es wurden 3 FIT eingesetzt:

1. RIDASCREEN ® Haemoglobin, R-Biopharm AG, Darmstadt
2. RIDASCREEN ® Haemo-/ Haptoglobinkomplex, R-Biopharm, Darmstadt  
Der Cut off Wert für diese beiden ELISA-basierten FIT liegt bei 2 µg Hämoglobin/Gramm Stuhl
3. OC SENSOR. Der Cut off Wert dieses Testes liegt bei 100 ng pro ml. Dies entspricht 20 µg Hämoglobin/Gramm Stuhl.

In die Studie wurden 2414 Personen im Alter von 50-79 Jahre im Zeitraum von 2005-2009 rekrutiert. Nach dem Anwenden von Ausschlusskriterien verblieben 2235 Teilnehmer für die definitive Datenanalyse.

**Ergebnisse:** 49,2% der Teilnehmer waren männlich. Ungefähr 80% der Teilnehmer waren 55-69 Jahre alt (im Durchschnitt 62,7 Jahre). Die Coecumintubationsrate bei den Koloskopien lag bei 98%. Ein Karzinom wurde bei 15 Teilnehmern (0,7%), ein fortgeschrittenes Adenom bei 207 Teilnehmern (9,3%) und ein nicht fortgeschrittenes Adenom bei 398 Teilnehmern (17,8%) gefunden.

Bei 111 Teilnehmern (5%) ergab sich ein positiver FOBT-Befund. Die gleiche Positivitätsrate ergab sich für die 3 FIT-Teste, wenn die Cut off Werte auf 24,5, 7,95 und 6,1 µg Hämoglobin/Gramm Stuhl verändert wurden.

Die Sensitivität des FOBT bezüglich der Detektion eines kolorektalen Karzinoms lag bei 33,3%, für fortgeschrittene Neoplasien bei 8,6% und für jede Neoplasie bei 5,5%. Die Sensitivitäten der 3 FIT Teste zur Detektion eines kolorektalen Karzinoms lagen bei 60,0%, 53,3% und 73,3%. Die Spezifität der FIT's zur Detektion kolorektaler Neoplasien lag im Durchschnitt bei 97,5%. Im FOBT Test lag der positive prädiktive Wert (PPV) für kolorektale Karzinome, fortgeschrittene Neoplasien und jede Neoplasie bei 4,5%, 17,1% und 30,6%. Die PPV's bei den 3 unterschiedlichen FIT lagen im Durchschnitt um mindestens den Faktor 2 höher.

Die Autoren schlussfolgern aus ihrer Untersuchung, dass immunochemische Tests eine höhere Anzahl von kolorektalen Neoplasien entdecken kann, wenn die Cut off Werte vergleichbar mit denen eines FOBT eingestellt werden.

**Kommentar:** In der Deutschen S3-Leitlinie „Darmkrebs“ (Pox, et al, 2013) wird ausgeführt, dass immunologische Stuhltests mit nachgewiesener hoher Spezifität > 90% und Sensitivität alternativ zu einem FOBT als Screeningverfahren eingesetzt werden können. Die Kosten für die FIT werden im Gegensatz zu dem FOBT jedoch noch nicht von den Krankenkassen übernommen.

In der vorgestellten Studie von Brenner und Tao wird ein Vergleich zwischen einem FOBT und 3 FIT durchgeführt. Die Positivitätsrate der FIT wurde auf das Niveau des FOBT eingestellt. Für alle 3 FIT lagen die Sensitivität und der positive prädiktive Wert deutlich über den Werten des FOBT. Eine Neoplasie wurde bei der Koloskopie in 57-68% der Teilnehmer mit einem positiven FIT- Resultat gefunden, dieser Wert lag bei 31% bei Teilnehmern mit einem positiven FOBT.

Eine französische Arbeit (Raginel et al., 2013) vergleicht den Einsatz von 2 FIT's mit dem Hemocult II. Zum Einsatz kommt der FIT Magstream (Firma Fujirebio, Tokio) und der OCS-Sensor (Eiken Chemical, Tokio). Die Cut-off-Werte für Hämoglobin im Puffer und im Stuhl betragen 55 µg/ml und 180 µg/g für den Magstream und 150 µg/ml und 30 µg/g für den OC Sensor. 19.797 Personen über 50 Jahre wurden in diese Studie eingeschlossen. Für den Guajaktest wurden je 2 Stuhlproben von 3 Stuhlgängen gesammelt, für die FIT's jeweils eine Probe von 2 Stuhlgängen. Der Hemocult II wurde ohne Rehydratation entwickelt. Der Test wurde als positiv angesehen, wenn eins der 6 Testfelder im Hemocult-II-Test positiv waren bzw. einer der beiden Stuhlproben in den FIT's den Cut-off-Wert überschritt. Bei 1.075 von 1.224 Personen (87,8 %) mit mindestens 1 positivem Stuhltest wurde eine Koloskopie durchgeführt. Die Positivitätsrate für den Haemocult II betrug 1,6 %, 2,0 % für den Magstream FIT und 2,8 % für den OC Sensor FIT. Der positive prädiktive Wert zur Detektion von fortgeschrittenen Neoplasien lag bei 30, 42 und 46 %. In dieser Studie schien der OC -Sensor-Test somit überlegen zu sein. In dieser Studie liegt der positive prädiktive Wert somit vergleichbar zu den Angaben von Brenner und Tao. In den Studien ist jedoch auch zu berücksichtigen, dass die angebotenen Tests noch nicht standardisiert sind.

Es gibt Faktoren, die die Positivitätsrate eines FIT beeinflussen können. Dieser Fragestellung ging eine große Studie aus Taiwan (18.296 Personen älter als 50 Jahre) nach (Chio et al, 2013). Sie analysiert die Sensitivität eines FIT für die Detektion von Adenomen, fortgeschrittenen Adenomen und kolorektalen Karzinomen. Als immunochemischer Test wurde das Produkt der Eiken Chemical Firma (OC-light V-PC50 und V-PH 80) aus Japan benutzt. Die Hämoglobinnachweisgrenze lag bei 50 ng Hämoglobin/ml Puffer, was einer Konzentration von 10 µg Hämoglobin/Gramm Stuhl entspricht. Im Gesamtkollektiv war der FIT positiv bei 7,3 % der untersuchten Personen. Nicht-fortgeschrittene Adenome wurden bei 18,5 %, fortgeschrittene Adenome bei 3,5 % und Karzinome bei 0,28 % des Kollektivs entdeckt. Die Sensitivität des FIT zur Detektion von nicht-fortgeschrittenen Adenomen, fortgeschrittenen Adenomen und Karzinomen betrug 10,6 %, 28 % und 78,6 %. Die Sensitivität zur

## **Kommentar Expertenbeirat**



Detektion von fortgeschrittenen polypoiden Läsionen war signifikant größer als die für nicht-polypoide flache Läsionen (31 vs. 21 %). Bei den kolorektalen Karzinomen korrelierte die Sensitivität mit der T-Kategorie der Karzinome. Distal gelegene Läsionen wurden mit höherer Sensitivität als proximal gelegene durch den FIT entdeckt.

Die vorliegenden Studien zeigen somit die potentiellen Nutzungsmöglichkeiten eines FIT und seine Einflussfaktoren auf. Eine Kostenübernahme für den FIT durch die gesetzlichen Krankenkassen besteht bisher als Screeningverfahren nicht. Bei der Interpretation der FIT sind die teilweise unterschiedlichen Cut off Werte für positive Testresultate zu berücksichtigen.

### **Literatur:**

Chiu HM, Lee YC, Tu CH, et al. Association between early stage colon neoplasms and false negative results from the fecal immunochemical test. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:832-838

Pox C, Aretz S, Bischoff SC, et al. S3 Leitlinie kolorektales Karzinom. Z Gastroenterol 2013;51:753-854

Raginel T, Puvinel J, Ferrand O, et al. A population-based comparison of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer screening. Gastroenterology 2013;144:914-925