

## Original-Titel

Real-Time Monitoring of Results During First Year of Dutch Colorectal Cancer Screening Program and Optimization by Altering Fecal Immunochemical Test Cut-Off Levels.

## Autoren:

Toes-Zoutendijk E, van Leerdam ME, Dekker E, et al. Gastroenterology 2017;152:767-775

## Kommentar:

Prof. Dr. Thomas Frieling, Krefeld, 29.10.2017

## Zusammenfassung

Die Effektivität einer zweijährlichen Stuhltestung mittels fäkalem immunologischen Test (FIT) wurde nach dem ersten Jahr der niederländischen Screening Programms für kolorektale Karzinome 2014 analysiert. Im Vorfeld konnte gezeigt werden, dass die Akzeptanz für den Guaiac basierten Stuhltest (FOBT) mit 47 - 50% am höchsten war, gefolgt von der CT – Kolographie (34 %), der Sigmoidoskopie (32%) und der Koloskopie (22%).

2014 wurden insgesamt 741.914 Personen zum FIT eingeladen, von denen 71.3% (n = 529.056) teilnahmen. Die Auswertung einige Monaten nach Beginn des Projektes zeigte, dass die Rate der teilnehmenden Personen und der positiven Testergebnisse höher und die positive Vorhersagewahrscheinlich niedriger als vorausgesagt waren. Zur Vermeidung unnötiger Koloskopien nach positivem FIT wurde der cut – off Wert des FIT von 15 auf 47 µg Hb/g Stuhl angehoben. Hierdurch wurden die positiven Testergebnisse auf 6,7% vermindert und die positive Vorhersagewahrscheinlichkeit (PPV) auf 49.1% angehoben. Insgesamt fanden sich im ersten Jahr des Programms 2.483 Kolonkarzinome und 12.030 fortgeschrittene Adenome. Die Autoren folgern aus den Ergebnissen, dass die kurzzeitige Adjustierung der FIT cut – off Werte hilft, die Ergebnisse des Screening – Programms zu verbessern.

## Kommentar

In verschiedenen Ländern werden zunehmend Vorsorgeprogramme für das kolorektale Karzinom durch die fäkale okkulte Blutuntersuchung (FOBT), die Sigmoidoskopie bzw. die Koloskopie etabliert. Deutschland war eines der ersten Länder, das seit 2002 ein Programm für die Vorsorgekoloskopie eingeführt hat. Mehrere Untersuchungen haben hierbei den Wert der Vorsorgekoloskopie bei distalen kolorektalen Karzinomen aufgezeigt, wobei bei proximalen und distalen Karzinomen sogar ein noch höheres Vorsorgepotential vermutet wird (Brenner H, Altenhofen L, Stock C, Hoffmeister M. Eur J Cancer 2015).

Die bisherigen qualitativen FOBT verwenden Filterpapier mit Guaiakharz imprägniert (gFOBT), das sich in Anwesenheit von im Stuhl enthaltenem Hämoglobin nach Zugabe von Wasserstoffperoxid blau färbt. Empfohlen werden je zwei Proben pro Stuhl von drei aufeinander folgenden Stuhlgängen auf zwei Testfelder aufzutragen und auf okkultes Blut zu testen. Die Effektivität des gFOBT als Früherkennungsmethode für kolorektale Karzinome ist wissenschaftlich belegt und führt zu einer etwa 25 % igen Senkung der durch das kolorektale Karzinom bedingten Mortalität. (Pox C et al. Z Gastroenterol 2013;51:753-854).

Immunologische Stuhltests weisen spezifisch menschliches Hämoglobin nach, eine Änderung der Ernährung ist daher nicht erforderlich und es besteht die Möglichkeit einer automatisierten Auswertung und Änderung des Hämoglobingrenzwerts, bei dem ein Test als positiv bewertet wird (cut – off Wert). Die Tests werden entweder als immunologische FOBT (iFOBT) oder als fäkale immunochemische Tests (FIT) bezeichnet. Ein wesentlicher Vorteil der FIT Tests ist die deutlich höhere Empfindlichkeit im Vergleich zu den bisher genutzten gFOBT, die etwa das 2,2 fache für fortgeschrittene Adenome und das 2,5 fache für kolorektale Karzinome aufweist (Van Rossum LG et al. Gastroenterology 2008;135:82-90, Allison JE et al. J Natl Cancer Inst 2007;99:1462-1470). In Studien wurden bisher cut – off Werte von 100 ng/ml verwendet. Die z. Zt. in Deutschland verfügbaren iFOBT weisen große Unterschiede hinsichtlich der Sensitivität und vor allem der Spezifität auf und haben daher eine für Früherkennungsuntersuchungen zu hohe Rate falsch-positiver Testergebnisse (niedrige Spezifität). Alle Tests sind daher nicht für das Screening geeignet (Pox C et al. Z Gastroenterol 2013;51:753-854). Dies gilt insbesondere für die qualitativen immunologischen Stuhltests: Sie haben eine fest eingestellte Empfindlichkeitsschwelle und treffen damit lediglich eine Ja- oder Nein-Aussage. Verlässlichere Aussagen bieten quantitative immunologische Stuhltests mit nicht festgelegter Empfindlichkeitsschwelle. Entscheidend für den Einsatz der iFOBT in der Darmkrebsfrüherkennung ist, dass die Empfindlichkeitsschwelle bestmöglich gewählt wird: Optimal wäre eine möglichst hohe Sensitivität bei gleichzeitig über 90 prozentiger Spezifität (Pox C et al. Z Gastroenterol 2013;51:753-854). Grundsätzlich ist aber eine Erhöhung der Sensitivität immer mit einer Reduktion der Spezifität und PPV verbunden, wie dies auch in der aktuellen Studie gezeigt werden konnte. Eine Nachadjustierung der cut – off Werte ist also angebracht, um für die Gesellschaft ein effektives Kosten – Nutzen Verhältnis zu erzielen und um unnötige Koloskopien zu vermeiden. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass eine Erhöhung des cut – off Wertes auf 47 µg Hb/g Stuhl offensichtlich einen guten Kompromiss zur Erzielung einer ausreichenden Sensitivität, Spezifität und PPV darstellen kann.

Ein wesentlicher limitierender Faktor aller Vorsorgeuntersuchungen ist die Akzeptanz in der Bevölkerung. So zeigen Untersuchungen, dass ein Vorsorgeverfahren mit geringerer Sensitivität (z.B. FOBT) aber höherer Akzeptanz effektiver in der Verhinderung kolorektalen Karzinomen sein kann als umgekehrt (Liebermann DA. Gastroenterology 1995;109:1781-1790). In Deutschland haben nur etwa 18 Prozent der Anspruchsberechtigten bis zum Jahresende 2010 eine Früherkennungskoloskopie in Anspruch genommen und somit seit Einführung der Untersuchung aus der Hauptzielgruppe der 55- bis 74-Jährigen nur ca. 18,3% der Männer und nur 20,1% der Frauen teilgenommen (Schäfer M, Altenhofen L, Graf von Stillfried D. Dtsch Arztebl 2012; 109(11): A-528 / B-452 / C-448). Die mit über 71% hohe initiale Akzeptanz für den FIT/iFOBT ist in der vorliegenden Studie deutlich höher als bei der Vorsorgekoloskopie gibt daher Anlass zu großer Hoffnung. Die Ergebnisse sind mit anderen Untersuchungen (Crotta S et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10:633-638, Parente F et al. Endoscopy 2013;45:27-34, Faivre J et al. Gastroenterology 2004;126:1674-1680, Steele RJ et al. Gut 2009;58:530-535, Gupta S et al. JAMA Intern Med 2013;173:1725-1732, Inadomi JM et al. Arch Int Med 2012;172:575-582, Quintero E et al. N Engl J Med 2012;366:697-706) vergleichbar. Wesentlicher Grund für die hohe Akzeptanz dürfte hierbei das einfache Hand-

ling dieser Vorsorgemaßnahme sein. Darüber hinaus ist die hohe Rate der Koloskopien nach positivem FIT/iFOBT Test Ausdruck einer effektiven Kommunikationsstruktur zwischen Gesundheitsversorger, Arzt und Patienten. Die hohe Akzeptanz des FIT/iFOBT Vorsorgetests ist die entscheidende Größe für ein gesellschaftspolitisch effektives und kostengünstiges Vorsorgeprogramm. Es kann vermutet werden, dass in naher Zukunft die breite Vorsorgekoloskopie zugunsten des FIT/iFOBT abnehmen und mehr gezielte Koloskopien bei positiven FIT/iFOBT durchgeführt werden. Die niedergelassenen Gastroenterologen sollten sich auf diese Entwicklung einstellen, da die Bedeutung der Vorsorgekoloskopie als primäre Wertschöpfungsquelle geringer werden könnte.

Welche Konsequenzen ergeben sich durch die Vorteile der FIT/iFOBT Tests für Deutschland? Nach Beschluss des Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für das weitere Verfahren zum Darmkrebsscreening sollen quantitative iFOBT zum Nachweis von nicht sichtbarem Blut im Stuhl zum Einsatz kommen und die derzeit verwendeten gFOBT ablösen. Der G-BA muss nun darüber beraten, wie das Einladungsverfahren, die Qualitätssicherung sowie neue Informationen für Versicherte über Nutzen und Risiken des Screenings ablaufen werden (Dtsch Arztebl 2016; 113 (18), B719). Auch ist ein Qualitäts- und Kostenvergleich der verschiedenen FIT/iFOBT Tests auf dem Deutschen Markt angebracht. Auf jeden Fall werden auf das Deutsche Gesundheitssystem zunächst höhere Kosten zukommen, da die immunologisch basierten Tests teilweise erheblich teurer als die gFOBT sind. Langfristig gesehen dürften die Kosten durch eine effektive und breit angenommene immunologische Stuhltestung aber sinken, da die Zahl der „unnötigen“, d.h. unauffälligen Koloskopien abnehmen und die Koloskopien selektiver eingesetzt werden sollten. Bei allen Diskussionen und Entwicklungen ist z. Zt. die ab 55 Jahren empfohlene Darmspiegelung weiterhin Goldstandard zur Früherkennung von Darmkrebs und kann z. Zt. auch durch die FIT/iFOBT nicht ersetzt werden.