

**Original-Titel:**

Varying fecal immunochemical test screening cutoffs by age and gender: a way to increase detection rates and reduce the number of colonoscopies

**Autoren:**

Sisse Helle Njor et al., *Gastrointest Endosc*; 10.1016/j.gie.2021.09.038

**Kommentar:**

J. Müller-Kühnle, Prof. Dr. W. G. Zoller, Stuttgart, 21.03.2022

Das Ziel der Darmkrebsvorsorge besteht darin Krebs in einem möglichst frühen, bzw. niedrigmalignen Stadium zu identifizieren. Der Goldstandard hierfür ist noch immer die klassische Koloskopie. Mit Hilfe dieser Untersuchung können einen Großteil der malignen Veränderungen identifiziert, und entsprechende Schritte eingeleitet, werden. Leider sind jedoch viele dieser invasiven Untersuchungen unnötig und somit eine Belastung für die betroffenen Patienten, das Klinikpersonal und das Budget der Krankenkassen. Aus diesem Grund gibt es schon seit einiger Zeit Versuche mittels nichtinvasiver Tests eine Vorhersage auf das Krebsrisiko zu tätigen. Eine gängige Methode ist der „Fecal Immunochemical Test“ (FIT), mit dessen Hilfe durch den Einsatz von Antikörpern bereits geringste Mengen Blut in einer Stuhlprobe nachweisbar sind. Hintergrund hierbei ist die Idee, dass Blut ein Hinweis auf kolorektale Adenome sein kann, da diese sehr häufig bluten.

Bereits im Jahr 2013 empfahlen Karsa et al. FIT Tests im Rahmen bevölkerungsweiter Screenings zu nutzen (European guidelines for quality assurance in CRC screening and diagnosis overview and introduction to the full supplement publication. *Endoscopy* 2013; 45: 51–59). Anhand eines durchgeführten Tests kann man Patientenkollektive in zwei Gruppen unterteilen. In Gruppe 1 befinden sich Patienten mit einem niedrigen, in Gruppe 2 Patienten mit einem hohen Karzinomrisiko - bei Patienten aus Gruppe 2 ist im Anschluss eine Koloskopie empfohlen. In der Vergangenheit wurde bereits mehrfach gezeigt, dass sich die Grenzwerte innerhalb der Bevölkerung in Bezug auf das Patientenalter sowie Geschlecht unterscheiden. Dennoch wurden bisher meist einheitliche Grenzwerte für alle Patienten verwendet. Die dänische Forschungsgruppe um Sisse Njor hat sich nun gezielt mit der Fragestellung beschäftigt, ob es möglich ist patientenspezifische Grenzwerte zu erstellen und so das Darmkrebscreening zu verbessern.

Hierfür wurden Daten ausgewertet, die im Rahmen des 2014 initiierten dänischen Darmkrebs-Screening-Programms generiert wurden, und Patienten im Alter von 50 bis 74 Jahren einschließt. Patienten der entsprechenden Altersgruppe erhielten eine schriftliche Einladung inklusive Testkit zur Entnahme einer Stuhlprobe, die im Anschluss möglichst zeitnah zurückgeschickt werden sollte. Hier ist jedoch zu erwähnen, dass Patienten, die bereits an Koloskopie-Vorsorgeprogrammen teilnehmen, sowie Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen, eine Teilnahme tendenziell abgeraten wurde.

Auf diese Weise konnten insgesamt mehr als 530000 Studienteilnehmer akquiriert werden, wobei die Teilnahmequote bei Frauen (67%) über der der Männer (58%) lag. Bei knapp 7% der Teilnehmer wurde im Anschluss and den FIT aufgrund zu hoher Blutwerte im Stuhl (>100ng Hb/ml) eine Koloskopie empfohlen.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass in den jeweiligen Gruppen durch Alters- und Geschlechtsspezifische Anpassung eine Verbesserung der Gesamtsensitivität- und -spezifität erreicht werden kann. Die Gesamtsensitivität konnte so von 81,9 % auf 82,3 % und die Spezifität von 93,7 % auf 94,1 % gesteigert werden. Darüber hinaus konnte die Zahl der positiven Tests und damit die Zahl der erforderlichen Koloskopien um 7 % gesenkt und die Zahl der im Screening entdeckten Krebsfälle um 1,1 % verbessert werden. Auch der Nachweis von Adenomen (+5 %) sowie die verringerte die Zahl der Intervallkrebsfälle um (-1,5 %) sind erwähnenswert. Jedoch war es im Rahmen der Studie nicht möglich für die oben genannten Parameter bezogen auf alle Studienteilnehmer eine allgemeine Übereinstimmung der Grenzwerte zu erzielen.

Vergleichsarbeiten, die sich mit dieser Thematik beschäftigt haben, sind rar. Zwei Arbeiten werden von den Autoren selbst genannt und sind auch aus unserer Sicht erwähnenswert. Chen et al. (Demand for colonoscopy in colorectal cancer screening using a quantitative fecal immunochemical test and age/gender-specific thresholds for test positivity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018; 27: 704-709) konnten 2018 auf Grundlage von Daten des taiwanesischen Screening-Programms mit dem Ziel einer Sensitivität von 80 % zeigen, dass die Grenzwerte bei 100 ng Hb/ml für Männer und Frauen im Alter von 50 bis 59 Jahren und 80 ng Hb/ml bzw. 50 ng Hb/ml für Männer und Frauen im Alter von 60 bis 69 Jahren liegen sollten. Im Vergleich zur von uns kommentierten Studie von Njor et al. waren die Unterschiede zur dänischen Studie (geschlechtsspezifische Grenzwerte deutlich niedriger für Frauen als für Männer) dadurch zu erklären, dass das taiwanesische Programm vermutlich einen suchenden Ansatz verfolgte und nur Bewohner einlud, die medizinische Leistungen nicht oder nur unzureichend in Anspruch nahmen, während das dänische Programm alle Bewohner einlud.

Alvarez-Urturi et al. (Impact of age- and gender-specific cut-off values for the fecal immunochemical test for hemoglobin in colorectal cancer screening. *Dig Liver Dis.* 2016; 48: 542-551) verwendeten 2016 Daten von Männern und Frauen, die im Rahmen der ColonPrev-Studie randomisiert am FIT-Screening teilnahmen. Ihre geschätzte Krebs- und Adenom-Entdeckungsrate sowie die Anzahl der erforderlichen Screenings/Scopes, um einen Krebs zu finden, stimmten weitgehend mit den dänischen Ergebnissen überein, jedoch wurden dort nur 36 Fälle eingeschlossen was eine Vergleichbarkeit stark einschränkt und als Basis einer konkreten Aussage unserer Meinung nach nicht ausreichend ist.

Die von Njor et al. gezeigten Ergebnisse sind beeindruckend. Zwar ist schade, dass FIT-negative Patienten nicht mittels Koloskopie (nach-)untersucht wurden, um zu wissen, wie viele falsch-negative und richtig-positive Fälle bei einem Grenzwert  $>$  oder  $<$  100ng Hb/ml vorlagen. Hier sind die Autoren jedoch transparent und weisen den Leser selbst offen auf dieses Problem hin.

Ein weiterer Punkt, der von den Autoren selbst offengelegt wird, ist, dass die Zahl der entdeckten Adenome geschätzt wurde und diese Zahlen vermutlich zu niedrig sind. Auch der Studienaufbau birgt potenzielle Fehlerquellen (Ungleiche Geschlechtsverteilung; Patienten entnehmen selbst Stuhlproben; Verwechslungen bei zwei Stuhlproben im selben Haushalt nicht auszuschließen; oben genannter Patientenausschluss; 5 verschiedene Labore im Rahmen der Auswertung; Bündelung von Patienten in bestimmten Altersgruppen; Teilnehmer mit einem FIT-Wert von über 100 ng Hb/ml innerhalb von 6 Monaten keine Folgekoloskopie) doch dies ist zugegebenermaßen Kritik auf sehr hohem Niveau.

Insgesamt ist die Studie aufgrund der Zahl der großen Fallzahl, sowie der Qualität der verwendeten Daten bemerkenswert. Es ist wahrscheinlich, dass es alters- und geschlechtsspezifische Grenzwerte gibt und dass deren Anwendung im klinischen Alltag sinnvoll ist.

Es konnte gezeigt werden, dass es möglich ist, die Zahl der zwingend erforderlichen Koloskopien zu senken und gleichzeitig die Sensitivität und -spezifität zu erhöhen, indem unterschiedliche Grenzwerte für Männer und Frauen sowie für verschiedene Altersgruppen verwendet wurden. Dies beeinflusst zwar aktuell noch die Ungleichheit bei Sensitivität und Spezifität, möglicherweise ist dieser Punkt jedoch im Rahmen weiterer Studien zu verbessern. Aus unserer Sicht ist es zudem dringend nötig auch die FIT-negativen Teilnehmer im Rahmen von Folgestudien mittels Koloskopie zu untersuchen, um falsch-negative bzw. richtig-positive Werte zu ermitteln. Generell werden weitere Studien nötig sein, um die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu bestätigen und die Grenzwerte weiter anzupassen. Der Trend hin zu einer nichtendoskopischen Krebsvorsorge scheint jedoch, nicht zuletzt durch die Ergebnisse dieser Studie, wieder etwas näher gerückt zu sein. Ein Trend, den wir unterstützen und begrüßen.