

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Wolfram Trudo Knoefel

**Evaluierung der Performance verschiedener kommerziell erhältlicher Stuhltests: ein  
Quervergleich aus derselben Stuhlprobe in Korrelation zur Koloskopie**

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der  
Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Claudia Schneider

2013

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referentin: Prof. Dr. med. Möslin

Korreferent: Prof. Dr. med. Erhardt

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Möslein G, Schneider C, Theilmeier A, Erckenbrecht H, Normann S, Hoffmann B, Tilmann-Schmidt D, Horstmann O, Graeven U, Poremba C; Verein Düsseldorf-gegen-Darmkrebs e. V.

Evaluierung der statistischen Kennwerte verschiedener kommerziell erhältlicher Stuhltests  
Ein Quervergleich aus derselben Stuhlprobe in Korrelation zur Koloskopie

Dtsch Med Wochenschr. 2010 Mar;135:557-62

# **Inhaltsverzeichnis**

## **I Einleitung** \_\_\_\_\_ **4**

I.1 Besonderheiten des kolorektalen Karzinoms \_\_\_\_\_ 4

I.2 Vorsorgeuntersuchungen \_\_\_\_\_ 5

I.2.1 Invasive Verfahren \_\_\_\_\_ 5

I.2.2 Nicht-invasive Vorsorgeuntersuchungen \_\_\_\_\_ 6

I.2.2.1 Stuhltests \_\_\_\_\_ 6

I.2.2.1.1 Hämoocculttest \_\_\_\_\_ 6

I.2.2.1.2 Hemoccult® Sensa® \_\_\_\_\_ 7

I.2.2.1.3 Immunochemische Tests \_\_\_\_\_ 7

I.2.2.4 M2-PK-Test \_\_\_\_\_ 8

I.3 Fragestellung \_\_\_\_\_ 8

## **II Methodik** \_\_\_\_\_ **9**

II.1 Patientenkollektiv \_\_\_\_\_ 9

II.2 Material \_\_\_\_\_ 10

II.3 Selektion der Stuhltests \_\_\_\_\_ 10

II.3.1 Guajakbasierte Tests \_\_\_\_\_ 11

II.3.2 Immunochemische Stuhltests \_\_\_\_\_ 12

II.3.3 ScheBo® · Tumor M2-PK™ Stuhltest \_\_\_\_\_ 12

II.3.4 Statistische Kennwerte \_\_\_\_\_ 12

II.3.5 Fortgeschrittene Neoplasie \_\_\_\_\_ 13

## **III Ergebnisse** \_\_\_\_\_ **13**

III.1 Patienten \_\_\_\_\_ 13

III.2 Koloskopieergebnisse \_\_\_\_\_ 13

III.3 Ergebnisse der Stuhltests \_\_\_\_\_ 14

**IV Diskussion** \_\_\_\_\_ **18**

IV.1 Studiendesign \_\_\_\_\_ 18

IV.1.1 Das Kollektiv \_\_\_\_\_ 19

IV.1.2 Prospektives versus retrospektives Setting \_\_\_\_\_ 21

IV.1.3 Die Koloskopie als Referenzstandard \_\_\_\_\_ 21

IV.1.3.1 Koloskopie im Vergleich mit anderen Untersuchungen \_\_\_\_\_ 21

IV.1.3.2 Koloskopie im Vergleich mit Follow-up über Datenbanken \_\_\_\_\_ 23

IV.2 Die Positivitätsrate \_\_\_\_\_ 24

IV.2.1 Abbau von Hämoglobin \_\_\_\_\_ 24

IV.2.2 Abbau von M2-PK \_\_\_\_\_ 25

IV.2.3 Diätvorschriften und andere mögliche Fehlerquellen \_\_\_\_\_ 25

IV.2.4 Probenhäufigkeit \_\_\_\_\_ 27

IV.3 Vergleich guajakbasierte und immunochemische Tests \_\_\_\_\_ 28

IV.4 Vergleich der immunochemischen Tests \_\_\_\_\_ 30

IV.5 M2-PK-Test \_\_\_\_\_ 30

IV.6 Detektion von Adenomen durch Stuhltests \_\_\_\_\_ 32

IV.8 Bedside-Tests \_\_\_\_\_ 33

**V Zusammenfassung und Ausblicke** \_\_\_\_\_ **34**

**VI Flussdiagramme** \_\_\_\_\_ **37**

Anhang 1 Flussdiagramme der Tests bezüglich fortgeschrittener Neoplasien \_\_\_\_\_ 37

Anhang 2 Flussdiagramme der Tests bezüglich sämtlicher Neoplasien \_\_\_\_\_ 41

**VII Literaturverzeichnis** \_\_\_\_\_ **45**

**VIII Danksagung** \_\_\_\_\_ **53**

## **I Einleitung**

Die etablierten Vorsorgeuntersuchungen für das kolorektale Karzinom, die in Deutschland sogar von den Kostenträgern getragen werden, sind Anlass für Kontroverse – sowohl in Fachkreisen als auch bei der Zielgruppe der altersberechtigten Bevölkerung. Die Empfehlung der S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom (69) lautet: „Standardverfahren ist die Koloskopie. Sie ist der Sigmoidoskopie überlegen. [...] Bei Personen, die eine Früherkennungs-Koloskopie ablehnen, sollte eine Sigmoidoskopie alle 5 Jahre sowie jährlich ein FOBT (Guaiak-Verfahren) durchgeführt werden. [...] Bei Personen, die jegliches endoskopische Screeningverfahren ablehnen, sollte jährlich ein FOBT durchgeführt werden.“ (FOBT: **f**ecal **o**ccult **b**lood **t**est)

Nachdem seit mehreren Jahrzehnten die guajakbasierten Hämoculttests etabliert und gut evaluiert sind, kamen in den letzten Jahren zunehmend immunochemische Tests auf okkultes Blut sowie der auf dem Nachweis der tumorspezifischen Pyruvatkinase M2-PK basierende Test zur Anwendung, über die zum Teil wenig Ergebnisse vorliegen, die allerdings von manchen Herstellern aggressiv beworben werden.

Ziel dieser Arbeit ist ein direkter Vergleich dieser zum Teil auf sehr unterschiedlichen Verfahren beruhenden Stuhltests mit dem geblindeten Ergebnis der Koloskopie, die in dieser Studie den Goldstandard darstellte.

### **I.1 Besonderheiten des kolorektalen Karzinoms**

Das kolorektale Karzinom ist in den Industrieländern die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache. Als Alleinstellungsmerkmal bei dem kolorektalen Karzinom ist zu erwähnen, dass fast alle Karzinome aus einer gut erkennbaren Vorstufe - dem Adenom - entstehen. Im Rahmen der heute gut etablierten endoskopischen Untersuchungen (Koloskopie, Sigmoidoskopie) können die polypösen Vorstufen in der Regel zu einem sehr hohen Prozentsatz identifiziert und in gleicher Sitzung abgetragen werden. Das frühe kolorektale Karzinom (UICC-Stadium I und II) weist unter Beachtung der onkologischen Kautelen eine sehr gute Prognose auf, so dass diese Tumorentität für Früherkennung und Vorsorge geradezu prädestiniert ist. In den meisten hochentwickelten Ländern sind Programme zur Vorsorge und Früherkennung des kolorektalen Karzinoms etabliert, wobei die Empfehlungen hinsichtlich des einzuhaltenden Vorsorgeprogramms selbst sehr variabel und nicht gut evaluiert sind. Diese Variabilität ist ein Ausdruck fehlender Evidenzen für die verschiedenen Untersuchungsverfahren. Ein wesentliches Problem in der Durchführung von Vorsorge- und Früherkennungsstudien ist die Beobachtungszeit, die erforderlich ist, um einen wirklichen

Nutzen des präventivmedizinischen Ansatzes nachzuweisen, der sich mit dem höchsten Evidenzlevel in einer Reduktion der karzinombezogenen Mortalität messen lässt.

## **I.2 Vorsorgeuntersuchungen**

### **I.2.1 Invasive Verfahren**

Die in vielen Leitlinien empfohlene Vorsorgeuntersuchung, die in Deutschland vorbildlicherweise für Personen über 55 Jahren von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen wird, ist die Koloskopie. Diese wird auch in der S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom als Untersuchungsmethode der Wahl (Goldstandard) aufgeführt (69). An den Vorsorge- und Behandlungsergebnissen ebenso wie an der empfohlenen Untersuchungsfrequenz, Morbidität und Mortalität, Aufwand und Kosten des Verfahrens müssen sich alle anderen Untersuchungsmethoden messen lassen. Verbreitete andere Verfahren sind die Tests auf okkultes Blut im Stuhl, die virtuelle CT- oder MR-Kolonographie, die flexible Sigmoidoskopie (3, 74, 79) und seit kurzem auch die Dickdarmkapsel. Im Rahmen der endoskopischen Untersuchungen können Gewebeproben entnommen und Polypen entfernt werden, ein Vorteil, über den konkurrierende, rein bildgebende Verfahren nicht verfügen.

Eine deutliche Senkung der Inzidenz des kolorektalen Karzinoms um bis zu 66% durch die koloskopische Entfernung von Kolonpolypen konnte bereits 1993 nachgewiesen werden (84). Trotzdem und obwohl die Kassen altersbezogen die Kosten übernehmen, wird die empfohlene Vorsorgekoloskopie nur von weniger als 3% der Berechtigten in Anspruch genommen. Als wesentliche Gründe werden von potentiellen Vorsorgekandidaten die (unberechtigte) Angst vor Schmerzen sowie die unangenehme Prozedur des Abführens mit Trinken von mehreren Litern einer salinischen Abföhlrlösung angegeben. Eine Reduktion der benötigten Flüssigkeitsmenge von ca. 4 l Golytely-Lösung durch Verwendung anderer Zubereitungen (NuLytely, Natriumphosphat-Soda) konnte allerdings keine Steigerung der Compliance bewirken bei schlechterer Beurteilbarkeit insbesondere der proximalen Kolonabschnitte (15).

Von daher müssen neben der Koloskopie als Goldstandard auch andere Vorsorgeuntersuchungen angeboten werden, die für den Vorsorge-Patienten weniger Aufwand und Unannehmlichkeiten bedeuten und daher auch Personen ansprechen, die eine Koloskopie als primäre Vorsorgeuntersuchung ablehnen.

Die Sigmoidoskopie alleine, für die in der Regel 1-2 Klysmen als Abführmaßnahme ausreichend sind, stellt keine wirkliche Alternative dar, da in mehreren Studien bewiesen wurde, dass etwa 25% der Neoplasien nicht entdeckt werden (10,45). Wie in Kapitel IV.1.2.1 noch ausführlich diskutiert, sind sowohl Sigmoidoskopie als auch FOBT für die Detektion von Läsionen proximaler Kolonabschnitte nicht bzw. nur schlecht geeignet.

## **I.2.2 Nicht-invasive Vorsorgeuntersuchungen**

### **I.2.2.1 Stuhltests**

#### **I.2.2.1.1 Hämocculttest**

Durch die Verwendung des guajakbasierten Hämoccult-Tests als Screeninguntersuchung konnte die Mortalität des kolorektalen Karzinoms in großen Studien langfristig gesenkt werden (22, 29, 30, 34, 36, 48-50, 70), allerdings blieb diese Reduktion interessanterweise ohne Einfluss auf die Gesamtmortalität des untersuchten im Vergleich zum nicht gescreenten Kollektiv (52, 53). Aufgrund der erwiesenen Reduktion der Mortalität des kolorektalen Karzinoms wird der klassische Hämocculttest als einziger Stuhltest in den S3-Leitlinien empfohlen und ist als Kassenleistung und Alternative zur Koloskopie in Jahresabständen anerkannt (69).

Das Prinzip des Hämocculttests beruht auf der Peroxidaseaktivität der Häm-Gruppe des Hämoglobins. Bei Vorhandensein einer Häm-Gruppe erfolgt nach Zugabe von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-haltigen Entwicklerlösung durch Oxidation des auf dem Papier aufgebracht Guajakharzes ein Farbumschlag von farblos nach blauviolett, eine Färbung, die teilweise flüchtig und schwer zu erkennen ist. Allerdings wird das Guajakharz auch bei Vorhandensein von Peroxidasen anderer Herkunft oxidiert, so zum Beispiel durch tierisches Hämoglobin oder durch pflanzliche Peroxidasen, wie sie zum Beispiel in bestimmten Kohlsorten, Rüben und Melonen vorkommen.

Durch reduzierende Eigenschaften von Vitamin C, welches bei Einnahme größerer Mengen teilweise unverändert den Gastrointestinaltrakt passiert, kann es zu falsch negativen Ergebnissen kommen.

Daher sollte (bei allerdings spärlicher Datenlage hierzu) der Proband Diätvorschriften einhalten, um diese ernährungsbedingten Fehlerquellen zu vermeiden.

Ein weiteres Problem stellt die Blutung aus dem oberen Gastrointestinaltrakt dar, da die Häm-Gruppe den Verdauungstrakt weitgehend unverändert passiert und guajakbasierte Tests somit nicht spezifisch für eine kolorektale Blutung sind.

#### **I.2.2.1.2 Hemocult® Sensa®**

Eine Weiterentwicklung stellt der deutlich sensitivere Hemocult® Sensa® dar. Das Wirkprinzip beruht zwar ebenfalls auf der Oxidation von Guajakharz, durch Veränderungen der Entwicklerlösung gelang es allerdings, die Sensitivität deutlich gegenüber dem klassischen Hemocult zu steigern ohne wesentlichen Einbruch der Spezifität. Dennoch bestehen weiterhin, ebenso wie bei dem klassischen Hemocult-Test, die oben genannten Fehlermöglichkeiten (tierisches Hämoglobin, pflanzliche Peroxidasen, Vitamin C, Blutung aus dem oberen Gastrointestinaltrakt). Um das Problem der Pflanzenperoxidasen zu umgehen, wird eine Wartezeit bis zur Verarbeitung von 3 Tagen empfohlen, da nach diesem Zeitraum diese Peroxidasen über keine wesentliche Aktivität mehr verfügen (88).

#### **I.2.2.1.3 Immunochemische Tests**

Aufgrund der oben erwähnten Unzulänglichkeiten der guajakbasierten Tests werden seit mehr als 15 Jahren immunochemische Stuhltests entwickelt. Erstmals 1996 konnte eine Studie (2) zeigen, dass die statistischen Daten eines neu entwickelten immunochemischen Stuhltest mit denen des Hemocult® Sensa® vergleichbar oder sogar besser waren. Das Testprinzip beruht auf dem Nachweis menschlichen Hämoglobins durch Bindung von Antikörpern an die Globingruppe des Hämoglobins, die dann durch biochemische Methoden sichtbar gemacht werden. Das Prinzip des ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) wird am häufigsten verwendet und erlaubt im Gegensatz zu dem qualitativen Latexagglutinationstest, der ebenfalls in der Praxis verwendet wird (9), eine quantitative Bestimmung der Hämoglobinkonzentration im Stuhl. In der Praxis wird man durch Einführung eines produktspezifischen cut-off Wertes jedoch eine Unterscheidung in „positiv“ bzw. „negativ“ bevorzugen.

Der Vorteil dieser immunochemischen Tests ist die Spezifität für humanes Hämoglobin, weshalb keine Diätvorschriften mehr eingehalten werden müssen, da immunochemische Tests weder auf tierisches Hämoglobin noch auf Pflanzenperoxidasen positiv reagieren. Auch geringere Mengen Hämoglobin aus dem oberen Gastrointestinaltrakt sind durch Degradierung des Globins im Verdauungstrakt (im Gegensatz zur Häm-Gruppe!) mit

immunochemischen Tests nicht mehr nachweisbar (65), so dass mit diesen Tests selektiv Blut aus dem unteren Gastrointestinaltrakt detektiert werden sollte. In einer taiwanesischen Studie (47) konnte jedoch gezeigt werden, dass immerhin 29% der positiven Ergebnisse eines immunochemischen Tests auf eine gastroduodenale Blutung zurückgeführt werden konnte (bei unauffälliger Koloskopie), so dass zu diesem Punkt die Datenlage nicht eindeutig ist.

Es ist zu betonen, dass sowohl die guajakbasierten als auch die immunochemischen Tests auf dem Nachweis von Hämoglobin beruhen, so dass nicht blutende Neoplasien mit keinem dieser Tests entdeckt werden können.

#### **I.2.2.4 M2-PK-Test**

Ein gänzlich anderes Prinzip stellt der M2-PK-Test dar.

Im Rahmen der malignen Entartung von Zellen erfolgt im Zellstoffwechsel eine Steigerung der Glykolyse mit Hochregulation glykolytischer Enzyme, so auch bei gastrointestinalen Tumoren. Zusätzlich kommt es zur Synthese eines dimeren Isoenzym der Pyruvatkinase, die in gesunden proliferierenden Geweben als tetramere Form vorliegt. Diese tumorspezifische dimere Form der Pyruvatkinase wird Tumor M2-PK genannt. Tumor M2-PK kann mittels ELISA sowohl im Blut als auch im Stuhl quantitativ bestimmt werden.

Der ScheBo® · Tumor M2-PK<sup>TM</sup> Stuhltest ist ein ELISA, der spezifisch diese Tumor M2-PK nachweist, in der Praxis wird auch hier trotz der prinzipiell quantitativen Messmethode zwischen „positiv“ und „negativ“ unterschieden.

Jedoch ist allen hier vorgestellten Stuhltests gemeinsam, dass im Gegensatz zur Koloskopie nie der Tumor direkt nachgewiesen wird, sondern nur ein Surrogatmarker wie Hämoglobin, dessen Anteile oder die Tumor M2-PK.

#### **I.3 Fragestellung**

Ziel dieser Studie ist ein Vergleich der statistischen Kennwerte verschiedener, auf dem Markt befindlicher Stuhltests. Neu im Hinblick auf die zu Studienbeginn vorliegende Literatur ist der direkte Vergleich des Testergebnisses aus ein und derselben Stuhlprobe mit dem Goldstandard Koloskopie.

## **II Methodik**

### **II.1 Patientenkollektiv**

Zwischen Juni 2005 und Dezember 2006 wurden 1145 Patienten (556 weiblich, 528 männlich, 61 Geschlecht unbekannt), bei denen eine Koloskopie geplant war, gebeten, an dieser Studie teilzunehmen. Die Indikation war in der Regel eine Vorsorgekoloskopie, wobei auch Patienten mit abdominellen Symptomen oder bekannter chronisch entzündlicher Darmerkrankung in die Studie mit einfließen. Es wurde nicht von allen teilnehmenden Institutionen eine Dokumentation der Indikationsstellung zu der empfohlenen Koloskopie zur Auswertung übermittelt.

Bis September 2006 beteiligten sich ausschließlich Kliniken (St. Josefs-Hospital Bochum-Linden, Florence-Nightingale-Krankenhaus Düsseldorf, Augusta-Krankenhaus Düsseldorf, Sana-Kliniken Düsseldorf, Krankenhaus St. Franziskus Mönchengladbach, Universitätsklinik Düsseldorf) an der Patientenrekrutierung. Ab Oktober 2006 konnten zusätzlich niedergelassene Gastroenterologen aus dem Düsseldorfer Raum (der Qualitätszirkel „Endoclub Großraum Düsseldorf“) für die Studie gewonnen werden, wodurch eine erhebliche Beschleunigung der Rekrutierung an Stuhlproben möglich wurde. Sämtliche Mitglieder des „Endoclub Großraum Düsseldorf“ besitzen von den gesetzlichen Krankenkassen die Ermächtigung zur Durchführung der Vorsorgekoloskopie.

Die Einschlusskriterien waren:

- 1) Einverständnis des Patienten
- 2) Vorliegen einer festen Stuhlprobe
- 3) Vollständige Koloskopie, bei Entnahme von Gewebe auch Vorliegen eines histologischen Befundes
- 4) Durchführung möglichst aller 7 Stuhltests

In die Studie wurden konsekutiv sämtliche Patienten eingeschlossen, die diese Einschlusskriterien erfüllten. Weiterhin wurden die Patienten darüber aufgeklärt, dass die Studie anonym erfolgt und auch darüber, dass sie das Ergebnis des Stuhltests aus ihrer Stuhlprobe nicht erfahren.

Eine Dauermedikation mit Acetylsalicylsäure, Clopidogrel oder vergleichbaren Thrombozytenaggregationshemmern sowie Marcumar oder ähnlichen Cumarinderivaten

wurde 7 Tage vor dem geplanten Untersuchungstermin beendet. Die Patienten mussten keine spezielle Diät einhalten.

Für die Studie lag ein positives Votum der zuständigen Ethikkommission vor.

Die Koloskopien wurden von den Untersuchern in den jeweiligen Einrichtungen durchgeführt, die Abführmaßnahmen vor der Koloskopie erfolgten je nach Standard der betreffenden Einrichtung.

## **II.2 Material**

Die Patienten begannen routinemäßig am Tag vor der geplanten Koloskopie mit den Abführmaßnahmen, welche je nach Standard der durchführenden Einrichtung vorgenommen wurde und asservierten aus dem ersten Abführstuhlgang eine Stuhlprobe mittels eines kleinen Plastiklöffels, der den Deckel eines Kunststoffgefäßes bildete. Für Tiefspültoiletten wurde den Patienten ein spezieller Papierstuhlfänger bereitgestellt, welcher, in die Toilette eingehängt, den Kontakt des Stuhlgangs mit Wasser verhinderte und eine problemlose Entnahme der Stuhlprobe ermöglichte. Die so gewonnene Stuhlprobe wurde von den Patienten, sofern möglich, im Kühlschrank gelagert, sonst aber bei Raumtemperatur, und am Folgetag zur Koloskopie mitgebracht. Um die Compliance zu erhöhen wurde die Kühlschranklagerung optioniert.

Von den kooperierenden Praxen brachte ein Kurierdienst einmal täglich die Proben in das Institut für Pathologie, aus den Kliniken gelangten die Proben mit der Post ein bis 3 Tage nach der Koloskopie in das Institut für Pathologie, wo die Proben sofort nach Erhalt auf  $-80^{\circ}\text{C}$  tiefgefroren und so bis zur Auswertung aufbewahrt wurden.

## **II.3 Verwendete Stuhltests**

Im Rahmen dieser Studie wurden zwei guajakbasierte (hemoCARE®, Hemocult® Sensa®), vier immunochemische (immo-CARE®, PreventID®, Hemoscan®, mö-lab®) sowie der ScheBo® · Tumor M2-PK™ Stuhltest mit dem Ergebnis der Koloskopie als Goldstandard vergleichend analysiert.

Aufgrund der ausgezeichneten Prognose und Therapiemöglichkeit durch komplette Abtragung von Vorläuferläsionen des kolorektalen Karzinoms wurden die Tests sowohl hinsichtlich fortgeschrittener Neoplasien (Adenome mit einem Durchmesser von 10 mm oder

größer bzw. kolorektale Karzinome) als auch hinsichtlich der Detektion sämtlicher Neoplasien ausgewertet.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die verschiedenen Testmethoden.

Name	Testprinzip	Bemerkungen
hemoCARE®	Häm-Gruppe - Guajak	der "klassische" Hämoccult
Hemoccult® Sensa®	Häm-Gruppe - Guajak	hochsensitiver Guajaktest
immo-CARE®	humanes Hämoglobin - Antikörper	als bedside-Test vom Patienten selbst durchführbar
PreventID®	humanes Hämoglobin - Antikörper	als bedside-Test vom Patienten selbst durchführbar
Hemoscan®	humanes Hämoglobin - Antikörper	
mö-lab®	humanes Hämoglobin - Antikörper	als bedside-Test vom Patienten selbst durchführbar
ScheBo® · Tumor M2-PK™ Stuhltest	tumorspezifische Pyruvatkinase - Antikörper	

Tabelle 1: Im Rahmen der Studie untersuchte Tests auf okkultes Blut im Stuhl

Die Mitarbeiter, welche die Proben auswerteten, waren bezüglich des Koloskopieergebnisses geblindet, aufgrund des Studiendesigns mit Auswertung der Stuhlproben erst nach durchgeführter Koloskopie waren die Ärzte, die die Koloskopie durchführten, naturgemäß hinsichtlich des Stuhltestergebnisses geblindet.

### II.3.1 Guajakbasierte Tests

Abweichend von den Empfehlungen der Herstellerfirma wurden nur aus der mitgebrachten einmaligen Stuhlprobe drei Proben entnommen und nicht, wie vom Hersteller empfohlen, jeweils eine Probe aus drei aufeinanderfolgenden Stuhlgängen. Die Entwicklung und Auswertung der Testbriefchen erfolgte durch Mitarbeiter des Institutes für Pathologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, die eigens für dieses Projekt eingestellt wurden. Eine Rehydrierung des Hämocculttests wurde nicht durchgeführt.

### **II.3.2 Immunochemische Stuhltests**

Die immunologischen Tests wurden durch zwei speziell geschulte Mitarbeiter des Instituts für Pathologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gemäß den Angaben der Herstellerfirmen durchgeführt, allerdings aufgrund des Studiendesigns nur aus einer Stuhlprobe und nicht von verschiedenen Stellen des Stuhlgangs, wie es von manchen Herstellern empfohlen wird. Immunchromatographische Schnelltests („bedside-Tests“) wurden nicht verwendet.

### **II.3.3 ScheBo® · Tumor M2-PK™ Stuhltest**

Die Auswertung der Proben wurde gemäß der Herstelleranleitung ebenfalls durch speziell geschulte Mitarbeiter des Instituts für Pathologie der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf durchgeführt.

### **II.3.4 Statistische Kennwerte**

Als Maß für die diagnostische Güte der Stuhltests wurden folgende Kennwerte ermittelt:

- Sensitivität: Anteil der vom Stuhltest richtig erkannten Kranken an den durch die Koloskopie verifizierten Kranken
- Spezifität: Anteil der vom Stuhltest richtig erkannten Gesunden an den durch die Koloskopie verifizierten Gesunden
- PPV: (Positive predictive value = positiver Voraussagewert): Anteil der durch den Stuhltest verifizierten Kranken an allen vom Stuhltest angegebenen Kranken
- NPV: (Negative predictive value = negativer Voraussagewert): Anteil der durch den Stuhltest identifizierten Gesunden an allen vom Stuhltest angegebenen Gesunden
- Genauigkeit: Anteil der korrekten Identifikationen durch den Stuhltest im Gesamtkollektiv

Die statistischen Analysen wurden mit SAS 9.1 für Windows durchgeführt. Es wurden exakte 95%-Konfidenzintervalle nach Feller berechnet.

### **II.3.5 Fortgeschrittene Neoplasie**

In der Literatur existieren verschiedene Definitionen einer „fortgeschrittenen Neoplasie“, teilweise unter Einbeziehung der Histologie oder des villösen Anteils.

Der Terminus "fortgeschrittene Neoplasie" ist im Rahmen dieser Studie definiert als Polypen > 10 mm Durchmesser und/oder Karzinom.

## **III Ergebnisse**

### **III.1 Patienten**

Es wurden primär 1145 Probanden in die Studie eingeschlossen. 17 Personen wurden ausgeschlossen, da entweder eine inkomplette Koloskopie oder eine nicht verwertbare Stuhlprobe vorlag. Somit konnten 1128 Datensätze ausgewertet werden. Sofern möglich wurden aus den mitgebrachten Stuhlproben alle sieben Tests ausgewertet, aufgrund mangelnder Verfügbarkeit einiger Stuhltests konnte dieses Ziel nicht immer erreicht werden. Die Maximalzahl an durchgeführten Tests lag bei 1128 (hemoCARE®, Hemocult® Sensa®, mö-lab®), die Minimalzahl bei 954 Tests (immo-CARE®).

Das Geburtsdatum von 1079 Studienteilnehmern wurde lückenlos dokumentiert. Die Altersspanne reichte von 19 bis 93 Jahren, der Median lag bei 64 Jahren, der Mittelwert bei 61,6 Jahren mit einer Standardabweichung von 12,3 Jahren.

Die im Anhang 1 und Anhang 2 aufgeführten Grafiken zeigen die Flussdiagramme der einzelnen Tests bezüglich fortgeschrittener bzw. sämtlicher Neoplasien.

### **III.2 Koloskopieergebnisse**

In Tabelle 2 ist die Prävalenz der verschiedenen Koloskopiebefunde aufgeführt, sowohl als absolute Zahlen als auch als Prozentangabe.

Koloskopiebefund	Unauffällig	Divertikulose, Divertikulitis, Kolitis	1-3 Polypen < 10 mm	> 3 Polypen < 10 mm	Adenome ≥ 10 mm	Karzinom
Anzahl	549	253	255	16	43	12
Prozent	48,7	22,4	22,6	1,4	3,8	1,1

Tabelle 2: Prävalenz verschiedener Koloskopiebefunde

Somit ergeben sich als wichtige Kennzahlen der Studie eine Prävalenz fortgeschrittener Adenome (Adenome mit einem Durchmesser von 10 mm oder mehr sowie Karzinome) von 4,9% entsprechend 55 Patienten sowie Neoplasien insgesamt von 326 Patienten entsprechend 28,9%.

Von 63 Polypen (entsprechend 19,3%) aller neoplastischen Veränderungen konnte keine Histologie gewonnen werden, in der Regel handelte es sich um kleinste Polypen oder Polypenknospen.

Im Rahmen der Koloskopien traten keine Komplikationen auf.

### III.3 Ergebnisse der Stuhltests

Die Rate an positiven Testergebnissen betrug für die einzelnen Tests:

hemoCARE®:	2,66%
Hemoccult® Sensa®:	2,04%
immo-CARE®:	2,41%
PreventID®:	1,86%
Hemoscan®:	4,11%
mö-lab®:	3,19%
ScheBo® · Tumor M2-PK™ Test:	11,59%

Die Tabellen 3 und 4 zeigen die absoluten Zahlen als Kreuztabelle sowie die statistischen Kennwerte Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert und Genauigkeit für die **Karzinome**.

Die Gruppe der Polypen > 10 mm wurde in dieser Analyse nicht berücksichtigt.

PPV: positiv prädiktiver Wert, NPV: negativ prädiktiver Wert

Test	Anzahl	richtig positiv	richtig negativ	falsch positiv	falsch negativ
hemoCARE®	1085	2	1048	25	10
Hemocult® Sensa®	1085	2	1055	18	10
immo-CARE®	916	2	888	19	7
PreventID®	1084	3	1055	17	9
Hemoscan®	1053	4	1007	35	7
mö-lab®	1085	3	1048	25	9
ScheBo® · Tumor M2-PK™	1079	5	952	115	7

Tabelle 3: Kreuztabelle der verschiedenen Stuhltests in Bezug auf die Koloskopie hinsichtlich Karzinome

Test	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	Genauigkeit
hemoCARE®	16,67 (2,09-48,41)	97,67 (96,58-98,49)	7,41 (0,91-24,29)	99,05 (98,27-99,55)	96,77 (95,54-97,74)
Hemocult® Sensa®	16,67 (2,09-48,81)	98,32 (97,36-99)	10,0 (1,23-31,7)	99,06 (98,28-99,55)	97,42 (96,29-98,28)
immo-CARE®	22,22 (2,81-60,01)	97,91 (96,75-98,73)	9,52 (1,17-30,38)	99,22 (98,4-99,68)	97,16 (95,87-98,14)
PreventID®	25 (5,49-57,19)	98,41 (97,47-99,07)	15,0 (3,21-37,89)	99,15 (98,4-99,61)	97,6 (96,51-98,43)
Hemoscan®	36,36 (10,93-69,21)	96,64 (95,36-97,65)	10,26 (2,87-24,22)	99,31 (98,58-99,72)	96,01 (94,65-97,11)
mö-lab®	25 (5,49-57,19)	97,67 (96,58-98,49)	10,71 (2,27-28,23)	99,15 (98,39-99,16)	96,87 (95,65-97,82)
ScheBo® · Tumor M2-PK™	41,67 (15,17-72,33)	89,22 (87,21-91,02)	4,17 (1,37-9,46)	99,27 (98,5-99,71)	88,69 (86,65-90,52)

Tabelle 4: Kennwerte der verschiedenen Stuhltests hinsichtlich Karzinome (95%-Konfidenzintervall) in Prozent

Die Tabellen 5 und 6 zeigen die absoluten Zahlen als Kreuztabelle sowie die statistischen Kennwerte Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert und Genauigkeit für die **fortgeschrittenen Neoplasien**.

Test	Anzahl	richtig positiv	richtig negativ	falsch positiv	falsch negativ
hemoCARE®	1128	5	1048	25	50
Hemocult® Sensa®	1128	5	1055	18	50
immo-CARE®	954	4	888	19	43
PreventID®	1127	4	1055	17	51
Hemoscan®	1095	10	1007	35	43
mö-lab®)	1128	11	1048	25	44
ScheBo® · Tumor M2-PK™	1122	15	952	115	40

Tabelle 5: Kreuztabelle der verschiedenen Stuhltests in Bezug auf die Koloskopie hinsichtlich fortgeschrittener Neoplasien

Test	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	Genauigkeit
hemoCARE®	9,09 (3,02-19,95)	97,67 (96,58-98,49)	16,67 (5,64-34,72)	95,45 (94,04-96,60)	93,35 (91,74-94,73)
Hemocult® Sensa®	9,09 (3,02-19,95)	98,32 (97,36-99,00)	21,74 (7,46-43,70)	95,48 (94,08-96,62)	93,97 (92,42-95,29)
immo-CARE®	8,51 (2,37-20,38)	97,91 (96,75-98,73)	17,39 (4,95-38,78)	95,38 (93,83-96,64)	93,50 (91,75-94,98)
PreventID®	7,27 (2,02- 17,59)	98,41 (97,47-99,07)	19,05 (5,45-41,91)	95,39 (93,98-96,55)	93,97 (92,41-95,28)
Hemoscan®	18,87 (9,44-31,97)	96,64 (95,36-97,65)	22,22 (11,20-37,09)	95,90 (94,52-97,02)	92,88 (91,19-94,33)
mö-lab®	20,00 (10,43-32,97)	97,67 (96,58-98,49)	30,56 (16,35-48,11)	95,97 (94,63-97,06)	93,88 (92,32-95,21)
ScheBo® · Tumor M2-PK™	27,27 (16,14-40,96)	89,22 (87,21-91,02)	11,54 (6,60-18,32)	95,97 (94,55-97,10)	86,19 (84,03-88,15)

Tabelle 6: Kennwerte der verschiedenen Stuhltests hinsichtlich fortgeschrittener Neoplasien (95%-Konfidenzintervall) in Prozent

Trotz naturgemäßer Unterschiede zeigen sich sowohl für die Gruppe der Karzinome als auch der fortgeschrittenen Neoplasien gleichsinnige Ergebnisse. Bei großen Unterschieden zwischen den einzelnen immunochemischen Tests findet sich ein besserer positiver prädiktiver Wert (positive predictive value, PPV) - als wichtigster Kennwert von Screeningtests - der immunochemischen Tests und des Hemocult® Sensa® gegenüber hemoCARE® (als Standard-Hämocult-Test) einerseits und dem ScheBo® · Tumor M2-PK™ Stuhltest andererseits, der zwar sehr sensitiv ist, aber deutlich schlechtere Spezifität und deutlich schlechtere Genauigkeit aufweist als alle anderen Tests, die Konfidenzintervalle der Spezifität des ScheBo® · Tumor M2-PK™ Stuhltest zeigen keine Überlappung mit denen sämtlicher anderen Stuhltests.

Auffallend ist auch die schlechte Genauigkeit des ScheBo® · Tumor M2-PK™ Stuhltests, die deutlich geringer ist als bei allen anderen Stuhltests und ebenfalls keine Überlappung in den Konfidenzintervallen zeigt.

Die Tabellen 7 und 8 zeigen die absoluten Zahlen als Kreuztabelle sowie die statistischen Kennwerte Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert und Genauigkeit für **sämtliche Neoplasien**.

Test	Anzahl	richtig positiv	richtig negativ	falsch positiv	falsch negativ
hemoCARE®	1128	10	782	20	316
Hemocult® Sensa®	1128	10	789	13	316
immo-CARE®	954	11	656	12	275
PreventID®	1127	10	790	11	316
Hemoscan®	1095	21	753	24	279
mö-lab®	1128	19	758	17	307
ScheBo® · Tumor M2-PK™	1122	46	712	84	280

Tabelle 7: Kreuztabelle der verschiedenen Stuhltests in Bezug auf die Koloskopie hinsichtlich sämtlicher Neoplasien

Test	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	Genauigkeit
hemoCARE®	3,07 (1,48-5,57)	97,51 (96,17-98,47)	33,33 (17,29-52,81)	70,22 (68,44-73,88)	70,21 (67,45-72,87)
Hemocult® Sensa®	3,07 (1,48-5,57)	98,38 (97,24-99,13)	43,48 (23,19-65,51)	71,4 (68,64-74,05)	70,83 (68,08-73,47)
immo-CARE®	3,85 (1,94-6,78)	98,20 (96,88-99,07)	47,83 (26,82-69,41)	70,46 (67,24-73,38)	69,92 (66,9-72,81)
PreventID®	3,07 (1,48-5,57)	98,63 (97,56-99,31)	47,62 (25,71-70,22)	71,43 (68,67-74,08)	70,98 (68,24-73,62)
Hemoscan®	6,6 (4,13-9,92)	96,91 (95,44-98,01)	46,67 (31,66-62,13)	71,71 (68,88-74,42)	70,68 (67,89-73,37)
mö-lab®	5,83 (3,55-8,95)	97,88 (96,63-98,76)	52,78 (35,49-69,59)	71,89 (69,12-74,54)	71,28 (68,54-73,9)
ScheBo® · Tumor M2-PK™	14,11 (10,52-18,37)	89,45 (87,10-91,50)	35,38 (27,20-44,25)	71,77 (68,86-74,56)	67,65 (64,73-70,29)

Tabelle 8: Kennwerte der verschiedenen Stuhltests hinsichtlich sämtlicher Neoplasien (95%-Konfidenzintervall) in Prozent

Auch bei der Betrachtung sämtlicher Neoplasien ist der Unterschied im PPV der oben genannten Tests noch deutlich sichtbar, die bessere Sensitivität und schlechtere Spezifität des ScheBo® · Tumor M2-PK™ Stuhltest zeigen wiederum in den Konfidenzintervallen keine Überlappung mit denen der anderen Stuhltests. Die Genauigkeit sämtlicher Stuhltests nimmt ab im Vergleich zu fortgeschrittenen Adenomen bzw. Karzinomen, wobei auch bei Betrachtung sämtlicher Neoplasien der ScheBo® · Tumor M2-PK™ Stuhltest deutlich weniger Genauigkeit aufweist als die anderen Stuhltests.

## IV Diskussion

### IV.1 Studiendesign

Die Bewertung von Stuhltests anhand der vorhandenen Literatur ist schwierig. Eine interessante Metaanalyse von Burch et al. (7) zeigt die beeindruckende Spannweite der statistischen Werte auf. So reicht die Sensitivität hinsichtlich der Entdeckung sämtlicher Neoplasien von 6,2% bis 83,3% für guajakbasierte Tests und von 5,4% bis 62,2% für immunochemische Tests. In diesem systematischen Review zeigte sich eine Sensitivität der immunochemischen Tests bezüglich der Entdeckung eines kolorektalen Karzinoms zwischen

2% und 98%, abhängig vom Studiendesign, insbesondere prospektiv versus retrospektiv und von der Auswahl der Studienpopulation, was eindrücklich die Wichtigkeit dieser Parameter bei der Beurteilung der diagnostischen Güte dieser Tests belegt, andererseits auch eine mangelnde Vergleichbarkeit dieser Studienergebnisse aufzeigt.

Einigkeit besteht generell in der Tatsache, dass ein Screeningtest über eine möglichst hohe Spezifität verfügen sollte, was eine hohe Identifikationsrate der gesunden Personen bedeutet oder, anders ausgedrückt, eine geringe Anzahl falsch positiver Testergebnisse. Besondere Bedeutung hat eine hohe Spezifität, wenn ein positives Testergebnis invasive Prozeduren oder teure Untersuchungen nach sich zieht, was unter Umständen zu einer massiven Erschöpfung der Ressourcen des jeweiligen Gesundheitssystems führt. Ebenso darf die Gefährdung und die sowohl körperliche als auch psychische Belastung der positiv getesteten Personen nicht vernachlässigt werden.

Die Sensitivität, d.h. die korrekte Identifizierung der erkrankten Personen ist für einen Screeningtest (im Gegensatz zu Tests, die bei symptomatischen Patienten angewandt werden!) von zweitrangiger Bedeutung, insbesondere wenn man das Gesamtkollektiv und nicht den einzelnen betroffenen Patienten betrachtet. Sensitivität und Spezifität sind Parameter, die von der Prävalenz, d.h. von der Häufigkeit der getesteten Erkrankung in der Bevölkerung, weitestgehend unabhängig sind.

Der PPV ist ein Maß für die Wahrscheinlichkeit, dass eine Person mit positivem Testergebnis auch an der getesteten Erkrankung leidet. Da die Erkrankungswahrscheinlichkeit direkt proportional zur Prävalenz der Erkrankung im jeweiligen Kollektiv ist, sind der positiv bzw. negativ prädiktive Wert (PPV bzw. NPV) in hohem Maße von der Prävalenz abhängig (5), von daher ist die Auswahl des Studienkollektivs von entscheidender Bedeutung, wenn man den PPV bzw. den NPV eines Tests betrachtet. Gerade der PPV als Anteil der erkrankten Personen an allen Probanden, bei denen ein positiver Test vorliegt, ist ein wesentlicher Parameter zur Beurteilung der diagnostischen Güte und somit der klinischen Relevanz eines Tests. Ähnlich wie bei der Spezifität führt ein hoher PPV zu einer geringen Anzahl unnötig durchgeführter weitergehender Diagnostik.

#### **IV.1.1 Das Kollektiv**

Aufgrund dieser Abhängigkeit der prädiktiven Werte eines Tests, insbesondere PPV und NPV, von der Prävalenz der jeweiligen Erkrankung ist die Wahl des Kollektivs von entscheidender Wichtigkeit für die Aussagekraft einer Untersuchung. Die statistischen Kennwerte sollten in einem Kollektiv erhoben werden, das als spätere Zielgruppe für das

Programm vorgesehen ist, in diesem Fall asymptomatische Personen im Alter von über 55 (in manchen anderen Ländern 50) Jahren ohne familiäre Darmkrebsbelastung.

Das Kollektiv der unterschiedlichen in der Literatur vorhandenen Studien umfasst einerseits eine reine Screeningklientel und andererseits symptomatische Patienten oder solche, die aufgrund eines positiven Stuhltests koloskopiert wurden bis hin zu Patienten mit bekanntem kolorektalem Karzinom. So erstreckt sich die Prävalenz fortgeschrittener Neoplasien von 1,3% (10) bis zu 17,2% (63) oder gar 36,6% (34) in den einzelnen Studien.

Ein ideales Studiendesign mit einer sehr großen Anzahl an koloskopiekontrollierten Auswertungen von Stuhltests findet sich nur bei Morikawa et al. (56). Hier wurde ein immunochemischer Stuhltest bei einem sehr jungen, asymptomatischen Kollektiv (Durchschnittsalter 48,2 Jahre) von über 20 000 Personen untersucht. Erwartungsgemäß lag auch die Prävalenz von Neoplasien insgesamt (19,8%) bzw. fortgeschrittenen Neoplasien (3,3%) etwas niedriger als in unserer Studie (28,9 bzw. 4,9%), in der das Durchschnittsalter mit 61,6 Jahren über 10 Jahre höher lag.

Eine Studie von Lieberman aus dem Jahr 2000 (46), die explizit die Prävalenz neoplastischer Läsionen in einem asymptomatischen Screeningklientel koloskopisch untersuchte, kam auf Werte von 37,5% Neoplasien insgesamt und 7,9% fortgeschrittener Neoplasien und damit auf etwas höhere Werte als unsere Arbeit. Die Ursache dürfte in dem zu fast 97% aus männlichen Teilnehmern bestehendem Kollektiv zu suchen sein, da Männer ein erhöhtes Risiko für kolorektale Neoplasien aufweisen.

In der Literatur werden in Analysen sehr unterschiedliche Prävalenzen für fortgeschrittene Neoplasien in Screeningkollektiven angegeben, von 1,3% (10) über 3-6% (3) bis hin zu 10,5-12,5% (32,52).

Natürlich dürfen die prädiktiven Werte von Studien in einem Screening-Kollektiv niemals mit den Werten von Studien verglichen werden, die ein anderes Kollektiv verwandt haben, z.B. Personen, die aufgrund eines positiven Hämocculttests koloskopiert wurden.

In unserer Studie ist aufgrund des multizentrischen Ansatzes die Dokumentation der Indikation zur Koloskopie lückenhaft und symptomatische Patienten wurden nicht aus der Studie ausgeschlossen, ebenso gab es (im Gegensatz zu vielen Studien aus dem angloamerikanischen Sprachraum, die in der Regel 75 Jahre als Obergrenze setzen) kein Ausschlusskriterium hinsichtlich des Alters. Trotzdem decken sich unsere Prävalenzen kolorektaler Neoplasien mit denen derjenigen Studien, die ein reines Screeningklientel untersuchten.

Sämtliche Studien unterliegen einem Selektionsbias in dem Sinne, dass die Teilnahme an den Studien freiwillig ist. Von Worthley et al. (86) konnte dargelegt werden, dass Teilnehmer an Stuhltestuntersuchungen ein erhöhtes Risiko bezüglich kolorektaler Karzinome besitzen. Die Begründung dürfte darin liegen, dass Patienten mit persönlicher oder familiärer Betroffenheit eine erhöhte Bereitschaft aufweisen, an diesen Tests teilzunehmen. Die Ausprägung dieses Selektionsbias dürfte aber je nach Studiensetting (Patienten, die bereits zur Vorsorgekoloskopie angemeldet sind versus Personen, die über ein Einwohnerregister zufällig ausgewählt wurden) nochmals deutliche Unterschiede aufweisen. Zwar liegt die Rücklaufquote von Stuhltests, die über ein Einwohnerregister zufällig ausgewählt wurden, mit etwa 50% (9,22) bis über 75% (48-50) relativ niedrig, jedoch ist zu erwarten, dass noch deutlich weniger Personen einer Einladung zur Koloskopie gefolgt wären. Über dieses Problem der Selektion liegen jedoch keine Daten vor.

#### **IV.1.2 Prospektives versus retrospektives Setting**

Auf die mangelnde Vergleichbarkeit von prospektiven und retrospektiven Studien gehen Burch et al. (7) in eindrucksvoller Weise ein. In diesem systematischen Review ergaben sich, nur um ein Beispiel zu nennen, Sensitivitäten für immunochemische Tests in prospektiven Studien von 5,4% bis 62,6%, während diese in retrospektiven Analysen 25,6% bis 97,7% betragen, der gleiche Effekt zeigte sich auch bei den guajakbasierten Tests. Generell war die Sensitivität in den retrospektiven Studien deutlich höher als in prospektiven Settings, so dass die statistischen Kennzahlen von prospektiven und retrospektiven Studien nicht vergleichbar sind.

#### **IV.1.3 Die Koloskopie als Referenzstandard**

##### **IV.1.3.1 Koloskopie im Vergleich mit anderen Untersuchungen**

Ebenso wie das Patientenkollektiv ist die Wahl des Referenzstandards von entscheidender Bedeutung für die Bestimmung der statistischen Kennwerte. Generell finden sich in Arbeiten zu Stuhltests zwei Möglichkeiten des Referenzstandards. Zum einen die Koloskopie, in wenigen Studien auch die Sigmoidoskopie, und zum anderen das Follow-up der Studienteilnehmer über Datenbanken wie Karzinomregister, wie es im Rahmen von sehr großen Populationen üblich ist (22, 29, 30, 34, 36, 48-50, 70).

In der Koloskopie werden nach Studien bis zu 5% der Karzinome und etwa 6-12% der Adenome > 10 mm übersehen (43, 52, 64). Trotz der bekannten diagnostischen Probleme der Koloskopie mit bis zu 12% übersehener Polypen über 1 cm Durchmesser ist die Koloskopie im Gegensatz zu virtueller CT-Koloskopie, Sigmoidoskopie oder klinischem Follow-up der geltende Goldstandard (44), da mit ihr die meisten Neoplasien erfasst werden können.

Im Vergleich mit der virtuellen CT-Koloskopie liefert die Koloskopie vergleichbare statistische Kennwerte (64), wobei die Koloskopie bei kleinen Polypen überlegen, bei Läsionen > 10 mm der CT-Untersuchung unterlegen scheint. Eine neuere Untersuchung (18) hingegen zeigt bessere Ergebnisse der optischen Koloskopie bei der Entdeckung von Neoplasien jeglicher Größe.

Die Sigmoidoskopie alleine oder auch in Kombination mit einem FOBT, für die in der Regel ein bis zwei Klysmen als Abführmaßnahme ausreichend sind, stellt keine adäquate Alternative zur Koloskopie dar, da in mehreren Studien bewiesen wurde, dass etwa 25% - 30% der fortgeschrittenen Neoplasien bzw. 12% der Karzinome nicht entdeckt werden (10, 45). Im Vergleich zur Gesamtlänge des Kolons erscheint dieser Anteil relativ gering, der Grund hierfür liegt in der Tatsache, dass sich etwa 60% aller kolorektalen Neoplasien in Sigma und Rektum entwickeln. Auf der anderen Seite bedeuten diese Zahlen aber auch, dass die Detektionsrate von Neoplasien im proximalen Kolon durch Sigmoidoskopie in Kombination mit FOBT gering ist, was aufgrund der unten angeführten Argumente durchaus bedeutsam ist.

Obwohl Patienten mit einer distalen Neoplasie überproportional häufig eine zweite Neoplasie im proximalen Kolon zeigen, fanden sich im Rahmen der Studie von Imperiale et al. (33) unter den Patienten mit einer Neoplasie des proximalen Kolons 46%, die isoliert eine Läsion des proximalen Kolons aufwies, ohne Neoplasie des distalen Kolons. Im Alter treten zudem gehäuft isolierte Neoplasien des proximalen Kolons auf (17, 33, 46). Insbesondere kommt erschwerend hinzu, dass die Inzidenz der isolierten Läsionen des proximalen Kolons ansteigt, in der Studie von Fenoglio et al. (17) von einer Prävalenz von 6,6% im Zeitraum 1997-2001 auf 9,5% im Zeitraum von 2002-2006 bezogen auf fortgeschrittene Neoplasien. Die Chance, diese proximalen Neoplasien mit einer Kombination aus Sigmoidoskopie und FOBT zu erkennen, ist relativ gering, so dass, gerade auch im Hinblick auf eine zunehmende Überalterung der Bevölkerung eine abnehmende Detektionsrate der Kombination Sigmoidoskopie und FOBT zu erwarten ist.

Erschwerend kommt hinzu, dass die Neoplasien des proximalen Kolons seltener ein positives Ergebnis im FOBT bedingen als distale Neoplasien (11, 19, 21, 32, 56), so dass auch der FOBT zur Detektion dieser Neoplasien nicht gut geeignet ist.

#### **IV.1.2.2 Koloskopie im Vergleich mit Follow-up über Datenbanken**

Das klinische Follow-up anhand von Datenbanken als Alternative zur Koloskopie oder auch zu den anderen, oben erwähnten Untersuchungen ist problematisch. Je nach der Länge des Beobachtungszeitraums werden bei diesem Verfahren kolorektale Neoplasien nicht erfasst, die in dem jeweiligen Zeitraum nicht auffällig werden, jedoch nach Ablauf der Beobachtungszeit zu einem Karzinom führen. Diese tatsächlich falsch negativen Befunde werden als richtig negativ bewertet und führen zu einer fälschlich höheren Bewertung der Sensitivität und Spezifität und konsekutiv natürlich auch zu fälschlich guten Werten von PPV, NPV sowie Genauigkeit.

Da nach der Theorie der Adenom-Karzinom-Sequenz von einer Zeitdauer von etwa 10 Jahren ausgegangen wird, bis sich aus einem Adenom ein Karzinom entwickelt, werden bei kürzerem Follow-up naturgemäß Neoplasien übersehen. Zum Beispiel muss bei einer amerikanischen Studie von Allison et al. (2), in der Teilnehmer mit einem positiven Stuhltest teilweise nur sigmoidoskopiert wurden und in der die Nachbeobachtungszeit nur 2 Jahre betrug, von einer hohen Anzahl kolorektaler Neoplasien ausgegangen werden, die in dieser Studie aufgrund des Studiendesigns nicht entdeckt wurden. Ein ähnliches Problem findet sich in der Studie von Castiglione et al. (9), in der ein immunochemischer Latexagglutinationstest in der asymptomatischen Bevölkerung getestet wurde. In dieser Studie, in der ebenfalls nur Individuen mit positivem Stuhltest koloskopiert wurden, wurde ein negativer Stuhltest, bei dem bereits zwischen ein und zwei Jahren nach der Testung ein kolorektales Karzinom symptomatisch wurde, als "richtig negativ" bewertet. Nach klinischer Erfahrung muss man jedoch davon ausgehen, dass im Umkehrschluss aufgrund des relativ langsamen Wachstums eine (fortgeschrittene) Neoplasie oder gar ein Karzinom durch den Test nicht entdeckt wurde.

Dieser systematische Fehler mit Nichterfassung von "falsch-negativen" Ergebnissen durch ungenaue Referenzuntersuchungen ist als diagnostic work-up bias bekannt und führt zu einer deutlich zu hoch eingeschätzten Bewertung der Sensitivität.

## **IV.2 Die Positivitätsrate**

Im Vergleich mit vielen der hier aufgeführten Studien zeigt unsere Arbeit eine relativ niedrige Rate an positiven Stuhltests, die sich zwischen 1,9% und 4,1% für die guajakbasierten und immunochemischen Tests bewegt. Die demgegenüber auffallend hohe Rate an positiven M2-PK Stuhltests von 11,6% wird in Kapitel IV.5 diskutiert.

Laut Lieberman et al. (44) weisen Tests mit den besten statistischen Kennwerten Positivitätsraten zwischen 3% und 10,5% auf.

Die verschiedenen Faktoren, von denen die Konzentration von Hämoglobin und damit die Positivitätsrate des FOBt beeinflusst wird, werden in den folgenden Kapiteln abgehandelt.

### **IV.2.1 Abbau von Hämoglobin**

Bereits im Kolon findet ein Abbau menschlichen Hämoglobins statt, eine Tatsache, die unter anderem zu dem Phänomen beiträgt, dass Stuhltests auf okkultes Blut, insbesondere immunochemische Tests, Neoplasien des linken Kolons besser entdecken als die des proximalen Kolons (11, 19, 21, 32, 56). Nach der Defäkation setzt sich dieser Abbauprozess in feuchtem Milieu temperaturabhängig fort. Daher wird auch explizit ein Versand von getrockneten Hämoccult-Teststreifen empfohlen oder die Aufbewahrung der Stuhlprobe in speziellen Pufferlösungen oder Systemen, die in der Regel vom Hersteller mitgeliefert werden (73, 81).

Mit Hilfe eines quantitativen immunochemischen Tests konnten Vilkin et al. (82) ein Absinken der Hämoglobinkonzentration um etwa 0,3% pro Tag bei 4°C, um 2,2% bei 20°C und um 3,7% bei 28°C feststellen.

In Studien mit immunochemischem, qualitativem Hämoglobinnachweis zeigte sich, dass nach 5 Tagen Lagerung bei Raumtemperatur 5 von ursprünglich 15 positiven Tests negativ waren, nach 10 Tagen waren alle Tests negativ (6). Die Temperaturabhängigkeit und relativ gute Lagerfähigkeit in Puffermedium konnte eine koreanische Studie (87) eindrucksvoll zeigen. Hundt et al. (32) konnten bei allerdings sehr kurzen Zeitintervallen keinen signifikanten Einfluss der Lagerungsbedingungen und Transportzeiten auf die statistischen Daten der Stuhltests finden.

Auch beim guajakbasierten Test muss die Stuhlprobe frisch aufgebracht werden, da bei Lagerung im feuchten Medium ein rascher Verfall des Hämoglobins einsetzt mit deutlichem Absinken der Positivitätsrate (88). Hämoglobin in der getrockneten Stuhlprobe unterliegt

keinem weiteren nennenswerten Verfall. Allerdings sollte erst nach mindestens 3 Tagen Lagerung der trockenen Testkarte die Entwicklerlösung aufgebracht werden, da nach dieser Zeit die pflanzlichen Peroxidasen keine Aktivität mehr zeigen (88).

In unserer Studie mussten durch das neuartige Design mit Auswertung von 7 verschiedenen Stuhltests aus einer einzigen Stuhlprobe in puncto Lagerung naturgemäß Kompromisse gemacht werden. Da kolorektale Neoplasien unregelmäßig bluten und das Blut nach menschlichem Ermessen nicht gleichmäßig im Stuhlgang verteilt ist, erscheint ein Vergleich verschiedener Tests nur dann valide, wenn auch ein und dieselbe Stuhlprobe zur Auswertung herangezogen wird, ein Ansatz, der bei Studienbeginn noch nicht in der Literatur publiziert worden war. Bis zur Tiefkühlung im Labor vergingen in der Regel knapp 48 - 72 Stunden unter Raumtemperatur, ein Zeitraum, in dem nach oben ausgeführter Datenlage durchaus mit einem sichtbaren Rückgang der Positivitätsrate zu rechnen ist. Es ist unklar, ob diese Abnahme der Positivitätsrate die guajakbasierten Tests in gleichem Maße betrifft wie die immunochemischen Tests. Dieser Abbau des Hämoglobins aufgrund der Lagerung könnte eine Ursache der relativ geringen Positivitätsrate unserer Studie sein.

#### **IV.2.2 Abbau von M2-PK**

Nach Haug et al. (28) ist erwartungsgemäß auch beim Nachweis von Tumor M2-PK mit einer Veränderung der statistischen Kennwerte durch Lagerung bei Raumtemperatur zu rechnen. So konnte nach 24 Stunden ein Abfall der Sensitivität um 6,3%, nach 48 Stunden von 10,9% und nach 72 Stunden von 15,5% festgestellt werden. Die Spezifität stieg respektive um 4,2%, 7,2% bzw. 10,6%. Wäre, wie vom Hersteller empfohlen, eine Verarbeitung innerhalb von 24 Stunden erfolgt, hätte sich unter Umständen eine noch schlechtere Spezifität des Tests ergeben.

#### **IV.2.3 Diätvorschriften und andere mögliche Fehlerquellen**

Weiterhin ist anzumerken, dass entgegen der Vorschriften mancher Hersteller aus Gründen der Compliance den Probanden keine Diätvorschriften (insbesondere kein Verzicht auf bestimmte Fleisch- und Wurstsorten) gemacht wurden. Inwiefern das Einhalten von Diätvorschriften (Verzicht auf rohes Fleisch und peroxidasehaltige Gemüsesorten) tatsächlich das Ergebnis der guajakbasierten Stuhltests verfälscht, wurde bisher nur in vitro, nicht in vivo untersucht. Durch das Vorhandensein von tierischem Hämoglobin und

Pflanzenperoxidasen wäre zu erwarten gewesen, dass die Anzahl der falsch positiven Tests und damit die Positivitätsrate der guajakbasierten Tests steigt. Allerdings zeigt der dahingehend besonders anfällige Hemoccult® Sensa® mit 2,0% eine der niedrigsten Positivitätsraten im Vergleich mit den anderen Tests.

Ein weiteres Problem insbesondere bei den guajakbasierten Tests stellt die Blutung aus dem oberen Gastrointestinaltrakt dar. Die Globingruppe (als Substrat bei immunochemischen Tests) wird zwar im Verdauungstrakt durch intestinale und bakterielle Enzyme degradiert, die Häm-Gruppe, auf deren Nachweis immunochemische Tests beruhen, bleibt aber weitgehend intakt, so dass hierdurch falsch positive Ergebnisse auftreten können. Die Positivitätsrate von Hemoccult® Sensa® beträgt bei einer oralen Blutbeimengung von jeweils 5 ml über 5 Tage 8%, steigt aber bei Gabe von jeweils 20 ml an 3 Tagen auf 64%. Die Positivitätsrate der ebenfalls getesteten immunochemischen Tests betrug hingegen nur zwischen 2% und 4% (65), so dass bei guajakbasierten im Vergleich zu immunochemischen Stuhltests eine obere gastrointestinale Blutung durchaus eine relevante Fehlerquelle darstellt.

Da bei sämtlichen Studienteilnehmern eine Koloskopie mit eventueller Polypabtragung geplant war, wurde 7 Tage vor der Untersuchung eine eventuelle gerinnungshemmende Medikation pausiert und gegebenenfalls durch niedermolekulares Heparin ersetzt. Es ist zu diskutieren, ob dadurch eine verminderte Blutungsneigung kolorektaler Neoplasien resultiert mit entsprechend geringerer Positivitätsrate. In Studien, in denen keine Koloskopie erfolgte, wurde auch keine Änderungen der Medikation notwendig, was eine demzufolge höhere Positivitätsrate wahrscheinlich macht.

Unklar bleibt, ob Inhomogenitäten innerhalb der gut erbsgroßen Stuhlmenge eine Rolle spielten. Eine Auswertung unserer Ergebnisse dahingehend hat nicht stattgefunden und wurde bisher auch von keiner anderen Arbeitsgruppe untersucht.

Auch wurden die Studienteilnehmer nicht instruiert, eine eventuelle Einnahme von Vitamin C zu pausieren, welches durch reduzierende Eigenschaften zu einem falsch negativem Testergebnis führen kann. Zur Beeinflussung des Testergebnisses durch Vitamin C liegen allenfalls Daten in vitro, aber nicht in vivo vor.

#### IV.2.4 Anzahl durchgeführter Tests

Um einen exakten Vergleich der Tests aus einer einzigen Stuhlprobe zu erreichen, wurde nicht aus drei konsekutiven Stuhlgängen eine Probe entnommen. Dies ist insbesondere bei den guajakbasierten Tests ein klarer Verstoß gegen die Richtlinien der Herstellerfirmen. Die Empfehlung bei den immunochemischen Tests ist unterschiedlich. Die Empfehlungen reichen von drei Proben aus demselben Stuhlgang (Prevent-ID®, mö-lab®) bis hin zu Stuhlentnahmen aus drei verschiedenen Stuhlgängen (immoCARE®).

Lediglich bei dem ScheBo® · Tumor M2-PK™-Test genügt nach Herstellerangaben eine einzige Entnahme aus einem Stuhlgang.

Das Thema der Probenhäufigkeit ist Gegenstand mehrerer Arbeiten. Nakama et al. (59) fanden 1997 in einer retrospektiven Studie einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Sensitivität eines immunochemischen Stuhltests hinsichtlich Karzinomen je nach Anzahl der Stuhlproben. Die Sensitivität stieg signifikant von 68% bei einmaliger Stuhlprobe über 88% bei zwei Stuhlgängen auf 91% bei drei Stuhlproben. Konsekutiv fiel die Spezifität von 98% über 96,5% auf 92%. Dieselbe Arbeitsgruppe (60) konnte diesen statistisch signifikanten Trend mit geringfügig anderen Ergebnissen (Sensitivität 56%, 83% und 89%, Spezifität 97%, 96% und 94%) 1999 in einer prospektiven, koloskopiekontrollierten Studie bestätigen. Auch andere Studien bestätigen diese Ergebnisse (12,40,67), lediglich eine einzige Studie (8) konnte eine gleich hohe Detektion von Neoplasien bei einmaliger gegenüber dreimaliger Stuhlprobe feststellen, wobei diese Studie weniger hochwertig angelegt ist als die oben genannten (geringe Anzahl an Probanden, Vergleich von Stuhlproben aus der rektodigitalen Untersuchung mit spontanem Stuhlgang, Koloskopie nur bei Personen mit positivem Stuhltest).

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse wäre bei mehrfachen Stuhlproben auch in unserem Kollektiv eine höhere Positivitätsrate und konsekutiv eine höhere Sensitivität sowie niedrigere Spezifität zu erwarten gewesen.

Im Vergleich mit der Literatur liegen die Positivitätsraten in dieser Arbeit mit 1,9% bis 4,1% für guajakbasierte und immunochemische Tests verhältnismäßig niedrig, jedoch wurden in großen Untersuchungen an Screeningpopulationen noch deutlich niedrigere Raten an positiven Tests festgestellt, zum Beispiel bei Kronborg et al. (36) 0,6% bis 1,7% bei Verwendung von nicht rehydriertem Hämoccult oder 2,6% bei Manfredi et al. (51) trotz Verwendung von drei konsekutiven Stuhlproben. Auch für immunochemische Tests sind Positivitätsraten von unter 3% belegt (88), je nach Auswahl der Studienpopulation.

Ziel dieser Studie war es auch nicht, die bereits hinreichend bekannten Kenngrößen für Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte der einzelnen Stuhlteste im Rahmen eines großen Vorsorgesettings zu untersuchen, sondern einen direkten Vergleich der verschiedenen Stuhlteste untereinander aus der gleichen Stuhlprobe mit der Koloskopie als Referenzuntersuchung durchzuführen. Hierzu wurden die statistischen Kenngrößen aller Stuhltests berechnet und verglichen, wie in den Tabellen 3 - 8 angegeben.

### **IV.3 Vergleich guajakbasierte und immunochemische Tests**

Überraschend an den Ergebnissen dieser Studie ist, dass hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität der guajakbasierten und immunochemischen Tests keine statistisch signifikanten Unterschiede bestehen, ein Ergebnis, das nach der Literatur nicht zu erwarten gewesen wäre (2, 18, 20, 31, 32, 77,83), wobei auch einige wenige Studien existieren, in denen Hämocult, Hemocult Sensa und immunochemische Tests keine signifikanten Unterschiede in Sensitivität und Spezifität aufweisen (19) oder der klassische Hämocult eine signifikant niedrigere Sensitivität bei signifikant höherer Spezifität im Vergleich mit einem immunochemischen Test aufweist (63).

Der klassische Hämocult zeigt sicher zum Teil aufgrund der möglichen Fehlerquellen hinsichtlich Pflanzenperoxidasen, tierischem Hämoglobin sowie oberer gastrointestinaler Blutung in Metaanalysen und Reviews unterschiedliche, aber tendenziell niedrige Sensitivitäten hinsichtlich der Detektion kolorektaler Karzinome von 25 - 38% (82), bzw. 30 - 50% (4), andere Metaanalysen gehen von einer Sensitivität bis 90% aus (76).

Durch Rehydrierung des Testes wird zwar eine höhere Sensitivität erreicht, allerdings auf Kosten einer deutlich erniedrigten Spezifität. In einer Studie (42), in der die Positivitätsraten des nicht rehydrierten Hämocults 5% und des rehydrierten Tests 15% betragen, sank der PPV des nicht rehydrierten Tests von 14% auf 7% bei Rehydratation. Konsequenterweise wird die Rehydrierung in fast allen Leitlinien explizit abgelehnt wird (43, 69, 78, 89).

In unseren Daten zeigt sich eine deutliche Überlegenheit des Hemocult® Sensa® sowie der immunologischen Tests gegenüber dem klassischen Hämocult in Hinsicht auf den PPV, welcher, wie erwähnt, den Anteil der Probanden mit positivem Test angibt, die korrekt diagnostiziert wurden, ein für einen Screeningtest fundamentaler Parameter. Der Unterschied im PPV ist nicht nur bei der Gruppe der Karzinome und fortgeschrittenen Neoplasien nachweisbar, sondern auch, wenn sämtliche Neoplasien betrachtet werden. In unserer

Studie konnte vermutlich aufgrund kleiner Zahlen kein Signifikanzniveau erreicht werden, der Trend deckt sich jedoch mit der Literatur, in der in fast allen vergleichenden Studien der konventionelle Hämoculttest immunochemischen Tests (31, 32) in diesem Punkt unterlegen war.

Eine klare Ausnahme bildet die Studie von Allison aus dem Jahr 1996 (2), in der die Tests innerhalb von 48 Stunden ausgewertet wurden, was, wie oben erwähnt, durch pflanzliche Peroxidasen zu einer Verfälschung der Werte führt, und lediglich in einer einzigen Studie von Trojan et al. (77) zeigen die guajakbasierten und immunochemischen Tests vergleichbare positive prädiktive Werte bei einem besseren negativen prädiktiven Wert des immunochemischen Tests.

Viel inhomogener erscheint die Literatur, wenn ein sensitiver Guajaktest, in unserer Studie Hemocult® Sensa®, mit immunochemischen Tests verglichen wird. Hier finden sich Studien, in denen sich die Tests in den statistischen Werten entsprechen (19, 37) ebenso wie Arbeiten, in denen die immunochemischen Tests dem Hemocult Sensa überlegen sind (2, 39, 68). Auch finden sich Studien mit inkongruenten Ergebnissen. So kommen Smith et al. (73) trotz identischer PPV-Werte für Hemocult Sensa und dem immunochemischen InSure®-Test zu dem Schluss, aufgrund einer höheren relativen Sensitivität sei dem immunochemischen Test der Vorzug zu geben, eine Schlussfolgerung, die angesichts der vorangegangenen Ausführungen in Kapitel IV.1 nicht zu rechtfertigen ist.

In unserer Studie waren die prädiktiven Werte für Hemocult® Sensa® und die immunochemischen Tests quasi identisch.

#### **IV.4 Vergleich der immunochemischen Tests**

Unklar bleiben jedoch die deutlichen, allerdings nicht signifikanten Unterschiede innerhalb der Gruppe der vier immunologischen Tests, wobei der PPV teils kaum, teils deutlich über dem des klassischen Hämocult liegt.

Die Sensitivität hinsichtlich Neoplasien allgemein bzw. fortgeschrittenen Neoplasien ist bei mö-lab® und Hemoscan® fast doppelt so hoch wie bei PreventID® und immo-CARE®. Bei teilweise besserem PPV der ersteren in der Gruppe der fortgeschrittenen Neoplasien, ist der PPV in der Gruppe sämtlicher Neoplasien bei allen vier Tests vergleichbar.

Ähnlich deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen immunologischen Tests konnten in einer Studie von Hundt et al. mit vergleichbarem Design (32) festgestellt werden. Anhand unserer Daten nachvollziehbar sind die relativ niedrigen Sensitivitäten in dieser Studie bei

immo-CARE® in der Gruppe der fortgeschrittenen bzw. sämtlichen Neoplasien. Die Sensitivitäten von PreventID® sind in unserer Studie in diesen beiden Gruppen noch niedriger, während PreventID® bei Hundt et al. (32) deutlich höhere Sensitivitäten aufwies. Ebenso wie diese Autoren haben auch wir keine befriedigende Erklärung für dieses Phänomen, welches sicher weiterer Abklärung bedarf, insbesondere, da eine japanische Arbeitsgruppe (58) für immunochemische Tests trotz verschiedener Nachweismethoden (monoklonaler Antikörper- Guajak-Test, Hämagglutinationstest, Latexagglutinationsteste) ähnliche statistische Kennwerte fand.

#### **IV.5 M2-PK-Test**

Ein grundsätzlich anderes Prinzip, nämlich der Nachweis von tumorspezifischen Zellenzymen, sogenannten Tumormetabolomen, liegt dem M2-PK-Test, in Deutschland kommerziell erhältlich als ScheBo® · Tumor M2-PK™ Stuhltest, zugrunde. Vom Mechanismus her sollte dieser Test also spezifisch maligne Tumore nachweisen und so einerseits auch nicht blutende Neoplasien finden, andererseits aber auch Neoplasien bei blutenden Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, zum Beispiel Colitis ulcerosa oder Divertikelblutung nachweisen können.

Im Gegensatz zu diesem theoretischen Ansatz zeigt sich die Konzentration von Tumor M2-PK nicht nur im Stuhl von Patienten mit gastrointestinalen Tumoren, insbesondere kolorektalen Karzinomen (23, 25) und Magenkarzinomen (23) erhöht, sondern auch bei benignen Erkrankungen wie chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder infektiöser Diarrhoe (16, 62, 71).

Korrespondierend findet sich eine Erhöhung der Tumor M2-PK im Plasma von Patienten nicht nur bei malignen, sondern auch bei benignen Grunderkrankungen, wie Herzinsuffizienz, Sepsis und diabetischer Nephropathie, um nur einige zu nennen (38). Die Theorie der Tumorspezifität des M2-PK-Stuhltests geht mit der Realität nicht konform und der M2-PK-Test stellt einen ausgezeichneten Marker unter anderem für M. Crohn und Colitis ulcerosa dar (57, 62, 71), was leider in der Praxis wenig Relevanz besitzt.

In unserer Studie fiel der ScheBo® · Tumor M2-PK™ im Vergleich mit sämtlichen anderen Stuhltests durch eine deutlich höhere Positivitätsrate (11,2% versus 1,9% - 4,1%) auf. Bei teilweise deutlich höherer Sensitivität in allen Gruppen (insbesondere in der Gruppe "sämtliche Neoplasien") ist dieser Test sämtlichen anderen Stuhltests in puncto Spezifität deutlich unterlegen, was zu schlechteren prädiktiven Werten (insbesondere des PPV) und

einer deutlich unterlegenen Genauigkeit führt. In den genannten Punkten findet sich teilweise nicht einmal eine Überlappung der Konfidenzintervalle mit den anderen untersuchten Stuhltests.

In sämtlichen recherchierten Studien, sowohl prospektiven, retrospektiven als auch Metaanalysen, fällt der ScheBo® · Tumor M2-PK™ Stuhltest durch eine schlechte Spezifität auf (16, 25, 26, 27, 35, 57, 71, 72, 83). Dieser Wert betrug in einigen retrospektiven Studien (25, 83) sogar weniger als 75%, im Rahmen unserer Literaturrecherche war keine Quelle zu finden, in der der ScheBo® · Tumor M2-PK™ Stuhltest eine den immunologischen Stuhltests vergleichbare Spezifität bei kolorektalen Neoplasien aufweist.

Auch war in unserer Studie der niedrige PPV hinsichtlich Karzinomen und fortgeschrittenen Neoplasien des ScheBo® · Tumor M2-PK™ auffällig.

Der PPV des ScheBo® · Tumor M2-PK™ Stuhltests war in unserer Studie dem PPV des klassischen Hämooculttests vergleichbar, wie auch bei Naumann et al. (62). Gegenüber den immunochemischen Tests und dem Hemocult® Sensa® zeigte sich der ScheBo® · Tumor M2-PK™ Stuhltest deutlich unterlegen, wie es auch von anderen Arbeitsgruppen beschrieben wurde (57, 72, 83).

Da ein Screeningtest über eine hohe Spezifität und einen guten PPV verfügen sollte, um unnötige invasive und kostenintensive Untersuchungen zu vermeiden, ist aus unserer Sicht der ScheBo® · Tumor M2-PK™ Stuhltest als Screeningtest zur Prävention des kolorektalen Karzinoms nicht geeignet. Folgende Rechnung veranschaulicht diese These:

Bei 130 von 1122 Patienten war der ScheBo® · Tumor M2-PK™ Stuhltest positiv. Hiervon hatten nur 15 ein fortgeschrittenes Adenom oder Karzinom, 31 hatten wenigstens einen oder mehrere Polypen. Der Test war bei insgesamt 84 Patienten, das entspricht fast 65%, falsch positiv (!). Die Koloskopien waren unauffällig oder es zeigte sich eine entzündliche Veränderung der Schleimhaut. Dies bedeutet, dass bei fast 2/3 der Vorsorgepatienten mit positivem ScheBo® · Tumor M2-PK™ Stuhltest nicht nur eine unnötige Koloskopie mit den - wenn auch geringen - Risiken und Unannehmlichkeiten empfohlen wird, sondern die Frage bis heute weiterhin ungeklärt ist, wie häufig ein anderer gastrointestinaler Tumor oder eine andere Erkrankung vorliegen könnte. Auch darf die zum Teil erhebliche psychische Belastung der Vorsorgepersonen mit einem positiven Testergebnis nicht außer Acht gelassen werden, insbesondere, wenn der Test nicht nur bei kolorektalen Karzinomen und entzündlichen Darmerkrankungen positiv ist, sondern auch bei anderen gastrointestinalen Malignomen.

Auch als Tumormarker in der Nachsorge des operierten kolorektalen Karzinoms ist der M2-PK-Test nicht geeignet, da er im Falle persistierender Entzündung erhöht bleibt, wie Koss et al. (35) zeigen konnten. Diese persistierende Entzündung im Bereich der Sakralhöhle nach tief rektalen Eingriffen ist in der Praxis ein bekanntes Phänomen mit glücklicherweise eher seltener Inzidenz, aber gerade in diesen Fällen ist die Abgrenzung von einem Rezidiv extrem schwierig, so dass ein tumorspezifische Marker wünschenswert wäre, allerdings kann auch hier der M2-PK-Test die Erwartungen keineswegs erfüllen.

#### **IV.6 Detektion von Vorstufen (Adenomen) durch Stuhltests**

Da eines der Hauptziele der Vorsorgeuntersuchung die Verhinderung (und nicht nur die frühzeitige Entdeckung) des kolorektalen Karzinoms darstellt, wurden die untersuchten Stuhltests in dieser Studie auch im Hinblick auf die Detektion sämtlicher Neoplasien, d.h. Polypen jedweder Histologie und Größe stratifiziert. Der Kompromiss im Hinblick auf die Histologie musste eingegangen werden, da von 63 (entsprechend 19,3%) vorwiegend kleiner und kleinster Polypen bzw. Polypenknospen keine histologische Untersuchung durchgeführt werden konnte.

Auch scheint auch die Größe der Polypen entscheidender für die Detektion durch Stuhltests auf okkultes Blut zu sein als die primäre Histologie, wie Nakama et al. bei einem Vergleich von flachen versus polypoiden Adenomen zeigen konnten (61). Dies konnte auch die Arbeitsgruppe um Rozen und Vilkin (67, 82) zeigen. In den gleichen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die Menge an fäkalem Hämoglobin mit steigendem Dysplasiegrad zunimmt, ebenso wie bei gestielter Form und höherer Anzahl der Adenome (ebenfalls 67,82).

In der Literatur findet sich sämtlich eine zum Teil dramatische Abnahme der Sensitivität der Stuhltests auf okkultes Blut, wenn man sämtliche Neoplasien im Vergleich zu fortgeschrittenen Neoplasien betrachtet (18, 32, 54, 56, 83). Die einzige Ausnahme bei einem sehr kleinen Patientenkollektiv bilden Cruz-Corea et al. (13).

Bezüglich der Veränderung des PPV, wenn man sämtliche Neoplasien betrachtet, finden sich widersprüchliche Ergebnisse. Während bei Ko et al. (37) der PPV in der Gruppe der fortgeschrittenen Neoplasien höher ist als bei Betrachtung sämtlicher Neoplasien, ist bei Graser et al. (18) bei besserer Sensitivität hier ein deutlich schlechterer PPV zu finden.

In unserer Studie zeigen alle Stuhltests ein gleichsinniges Verhalten mit fallender Sensitivität und steigendem PPV bei Betrachtung sämtlicher Neoplasien im Vergleich zu den fortgeschrittenen Neoplasien.

Die statistischen Werte des ScheBo® · Tumor M2-PK™ Stuhltests hinsichtlich der Detektion sämtlicher kolorektaler Neoplasien zeigen in der Literatur kontroverse Daten. Einerseits findet sich, wie in unseren Daten, eine sinkende Sensitivität und ein steigender PPV, wenn man die Gruppe der Neoplasien insgesamt mit den fortgeschrittenen Neoplasien oder Karzinomen vergleicht, wie auch bei Vogel et al. (83).

Eine Studie von Haug et al. (26) fand zwar keine niedrigere Sensitivität des ScheBo® · Tumor M2-PK™ hinsichtlich Adenomen mit einem Durchmesser von weniger als 10 mm im Vergleich zu fortgeschrittenen Läsionen, die sehr niedrige Sensitivität war allerdings in beiden Gruppen kaum höher als die Rate an falsch positiven Ergebnissen des Kollektivs. In unserer Studie zeigt der ScheBo® · Tumor M2-PK™ eine auffallend niedrige Genauigkeit und schlechte Spezifität bei der Detektion sämtlicher Neoplasien, so dass hier kein zusätzlicher Nutzen im Sinne einer Entdeckung früher Vorläuferläsionen des kolorektalen Karzinoms zu erwarten ist, eine Schlussfolgerung, zu der auch Haug et al. (26) in ihrer Studie gelangen.

#### **IV.7 Bedside-Tests**

Ein unbestrittener Vorteil dieser immunochemischen Verfahren besteht darin, dass durch Verwendung der Immunchromatographie einige dieser Tests als "bedside-Test" (ähnlich dem weit verbreiteten Schwangerschaftstest) vom Probanden selbst ausgewertet werden können (siehe Tabelle 1).

In einer Studie von Cruz-Corea et al. (13) konnte gezeigt werden, dass die Probanden einen Test bevorzugen, den sie selbst auswerten können, so dass dadurch in diesem häufig als peinlich empfundenen Bereich eine weitere Steigerung der Compliance erreicht werden kann. In diesem Zusammenhang ist auch bezeichnend, dass in einer Studie von van Rossum et al. (81), die den klassischen Hämoccult mit Verwendung von drei Stuhlproben mit einem einmaligen immunochemischen Test verglich, die Anzahl der zurückgesandten immunochemischen Tests signifikant höher lag als die des Hämoccult.

Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte dieser Schnelltests sind im Vergleich zum Nachweis von menschlichem Hämoglobin mittels ELISA durchaus vergleichbar, allenfalls leicht erniedrigt (31).

Abbildung 1 zeigt einen solchen Schnelltest. Die obere Farbbande (C) ist eine Eigenkontrolle. Erscheint sie nicht nach der vorgeschriebenen Inkubationszeit, ist der Test nicht verwertbar.



Abb. 1

Positiver bzw. negativer immunchromatographischer Schnelltest auf okkultes Blut im Stuhl (immoCARE-C Test, mit freundlicher Genehmigung von CARE diagnostica)

In den USA ist mittlerweile ein bedside-Test erhältlich, der durch ein neuartiges Chromogen (Tetramethylbenzidin) weiterhin die Peroxidaseaktivität des Häm nutzt. Die Datenlage beruht allerdings nur auf einer einzigen Studie (13), zudem ist der Test in Deutschland nicht erhältlich.

## **V Zusammenfassung und Ausblick**

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die in Deutschland geltenden Vorsorgerichtlinien für die Anwendung von Stuhltests (69), bei denen nur der konventionelle Guajak-Test als einzig validierter Test eine kassenärztliche Leistung darstellt, überprüft werden sollte. Unter Berücksichtigung der hier vorgelegten und in der Literatur bereits vorliegenden Daten sollte die Vorsorgeempfehlung zugunsten der immunochemischen Tests bzw. des hochsensitiven Hemoccult® Sensa®, die bereits seit 2003 in den USA in die Vorsorgeempfehlungen Eingang gefunden haben (41) und auch in den aktuellen US-amerikanischen Leitlinien empfohlen werden (43), geändert werden. Auch in Japan ist der immunochemische Stuhltest als kosteneffektiv eingestuft worden (75). Zwar sind die hier gemessenen positiven Vorhersagewert niedriger als erhofft – aber deutlich besser als der heute verwendete und von den Kassen finanzierte konventionelle biochemische Test.

Sämtliche Stuhltests auf okkultes Blut können nur durch jährliche oder zweijährliche Anwendung eine effektive Vorsorgemaßnahme darstellen, eine einmalige Testung ist nach der Literatur und auch nach unseren Daten wenig sinnvoll.

Die Vorsorgekoloskopie bleibt der zu empfehlende Goldstandard, der allerdings nur von etwa 3% der Berechtigten wahrgenommen wird. Alternativen dazu existieren wenige.

In der S3-Leitlinie "Kolorektales Karzinom" (69) wird bei allerdings spärlichen Daten die flexible Sigmoidoskopie alle fünf Jahre in Kombination mit einem jährlichen Stuhltest empfohlen. Die Vorbereitung zur Sigmoidoskopie mit ein oder zwei Klysmen ist für die Patienten deutlich weniger belastend. Gegen diese Kombination spricht jedoch die fehlende Beurteilbarkeit des rechten Kolonabschnittes durch die Sigmoidoskopie, in dem nach mehreren Studien (21, 32) Stuhltests auf okkultes Blut unglücklicherweise deutlich schlechtere Detektionsraten zeigen als im distalen Kolon, und die Inzidenz der Neoplasien im rechten Kolon ist überproportional steigend (17).

Angesichts der geringen Partizipation an der Vorsorgekoloskopie könnte dieses Procedere jedoch trotzdem einen gangbaren Weg in der Vorsorge und Früherkennung des kolorektalen Karzinoms darstellen, wie in der US-amerikanischen Studie von Vanness et al. (80) erst kürzlich dargestellt.

Die virtuelle Koloskopie im CT hat zwar ähnlich gute Ergebnisse bei der Polypendetektion wie die Koloskopie, allerdings kann keine Probeentnahme oder Polypabtragung erfolgen und die Darmvorbereitung ist nicht weniger belastend als für die optische Koloskopie.

Der Nachweis von Tumor-DNA im Stuhl hat in die klinische Routine noch keinen Eingang gefunden und erfordert eine Probe von mindestens 30 g Stuhl, was sich sicher negativ auf die Compliance der Klientel auswirkt. Obwohl der Test in den US-amerikanischen Leitlinien (73) empfohlen wird, herrscht auch in dieser Empfehlung noch Unklarheit über die Untersuchungsintervalle.

Es gibt bisher keinen Marker für kolorektale Neoplasien im Blut. CEA (und CA 19-9) als Marker des kolorektalen Karzinoms werden in der Regel erst im fortgeschrittenen Tumorstadium pathologisch, ebenso gelingt auch dann erst der Nachweis von Tumor-DNA im Blut.

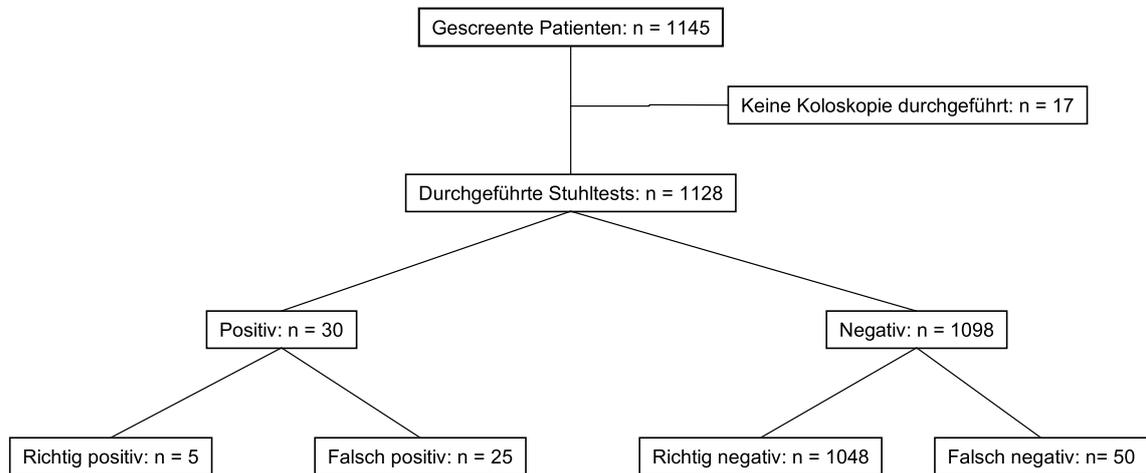
Einen neuen Ansatz stellt der Nachweis von Antikörpern gegen *Streptococcus bovis* im Serum dar, was nach neuesten Studien mit fortgeschrittenen kolorektalen Neoplasien assoziiert scheint. Dieser interessante Ansatz wird in klinischen Studien erforscht und wird in der klinischen Routine noch nicht angewandt

Insofern darf der potentielle Stellenwert eines besseren Stuhltests auf okkultes Blut und die zu erwartende deutlich höhere Compliance, gerade auch im Hinblick auf die Entwicklung von

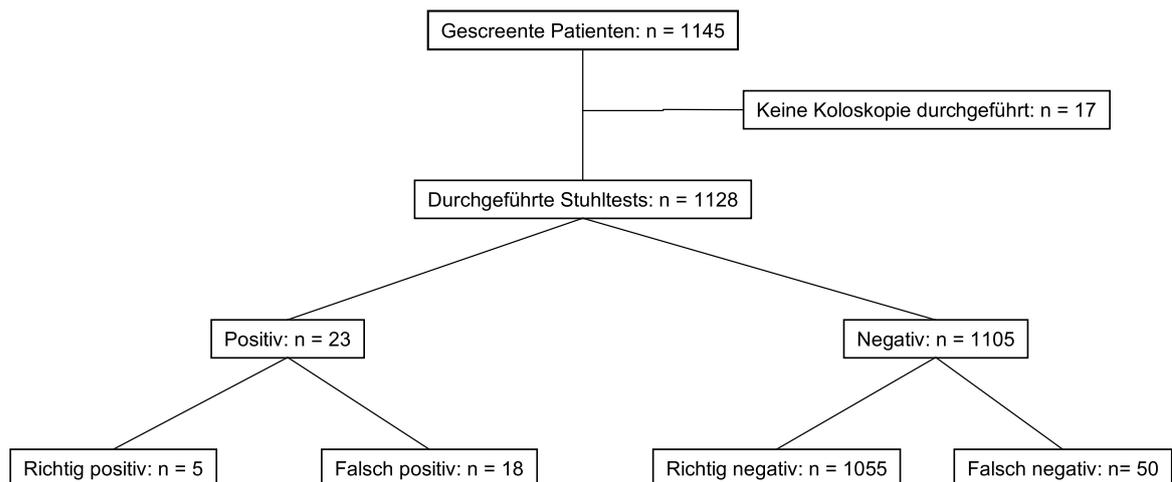
Bedside-Tests nicht unterschätzt werden. Stuhltests auf okkultes Blut werden voraussichtlich noch auf längere Sicht hin einen tragenden Pfeiler in der Vorsorge und Früherkennung des kolorektalen Karzinoms darstellen.

## Anhang 1: Flussdiagramme der Tests bezüglich fortgeschrittener Neoplasien

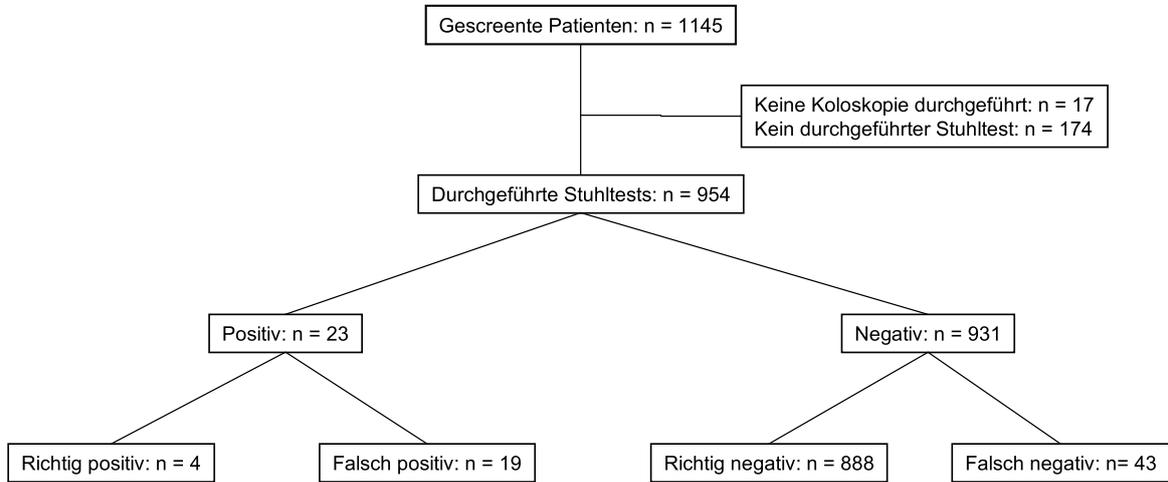
### Flussdiagramm hemoCARE®



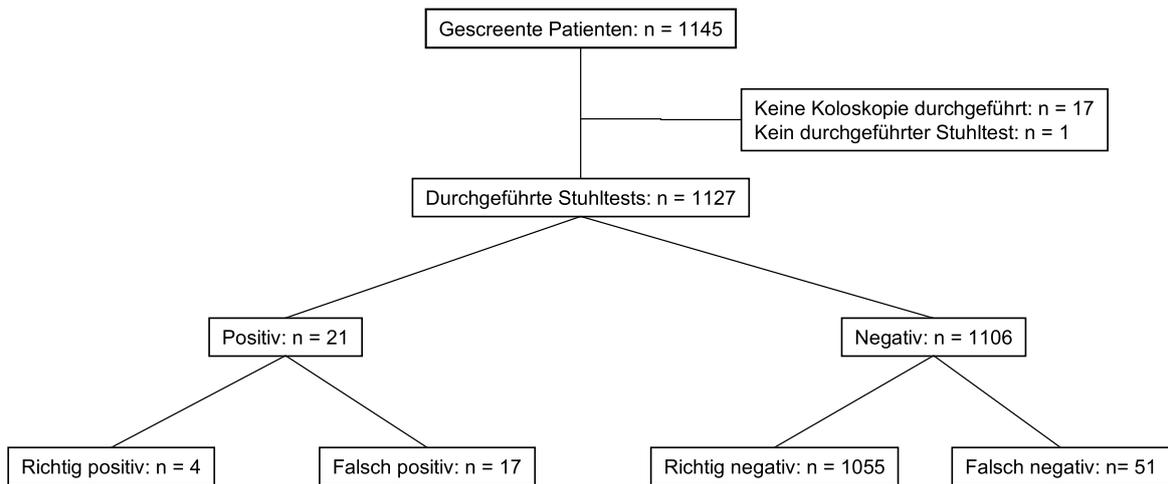
### Flussdiagramm Hemocult® Sensa®



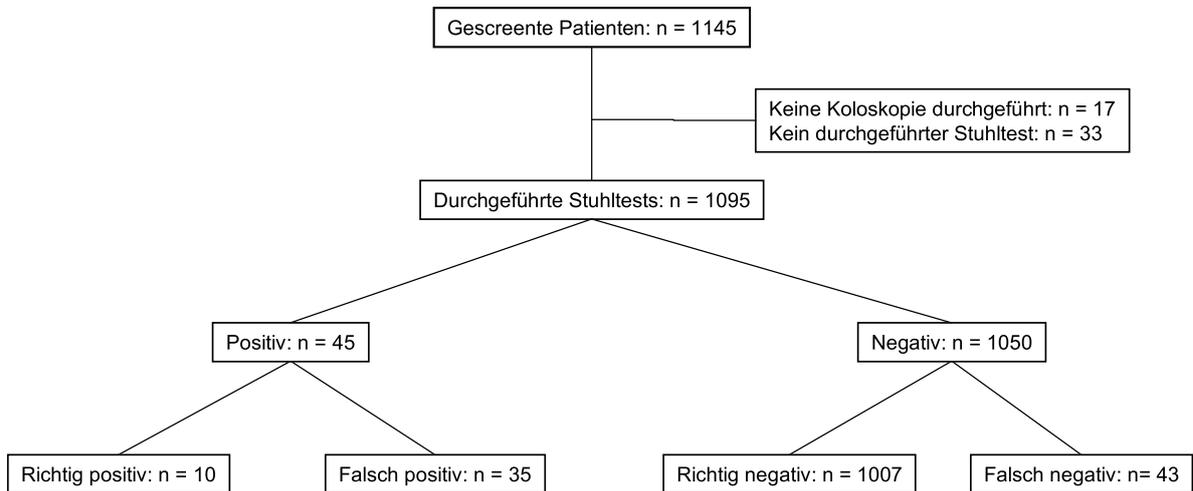
### Flussdiagramm immo-CARE®



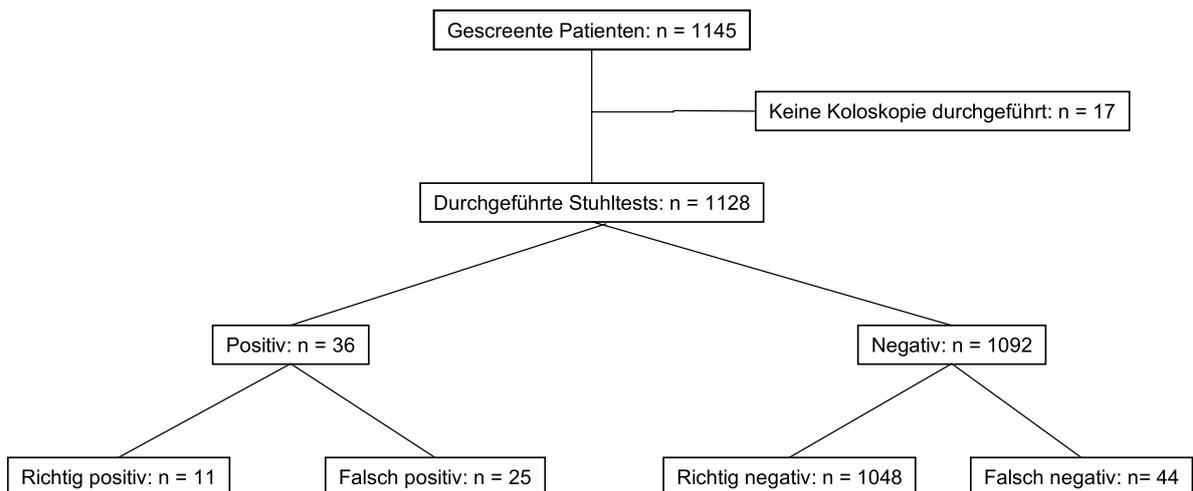
### Flussdiagramm PreventID®



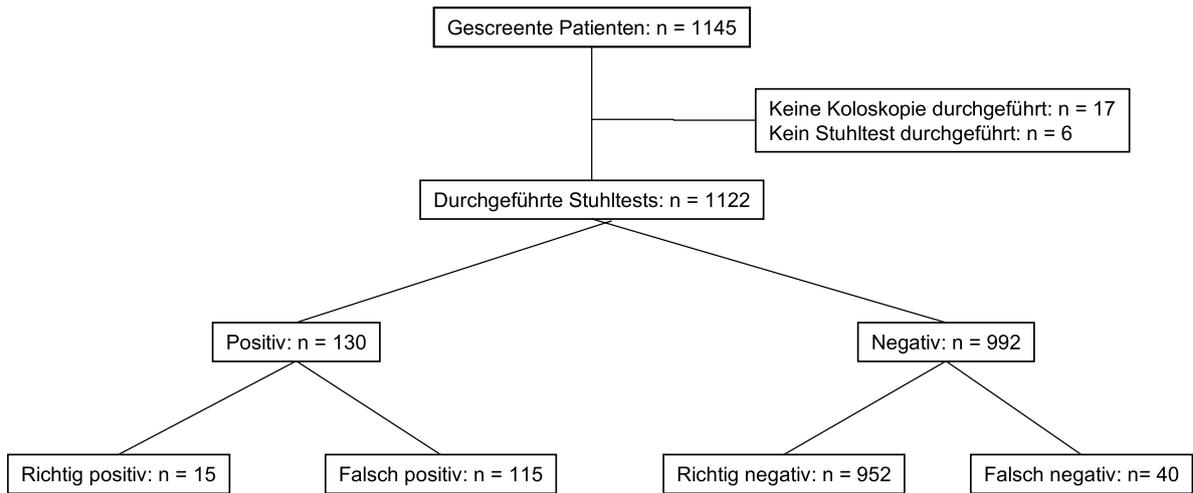
## Flussdiagramm Hemoscan®



## Flussdiagramm mö-lab®

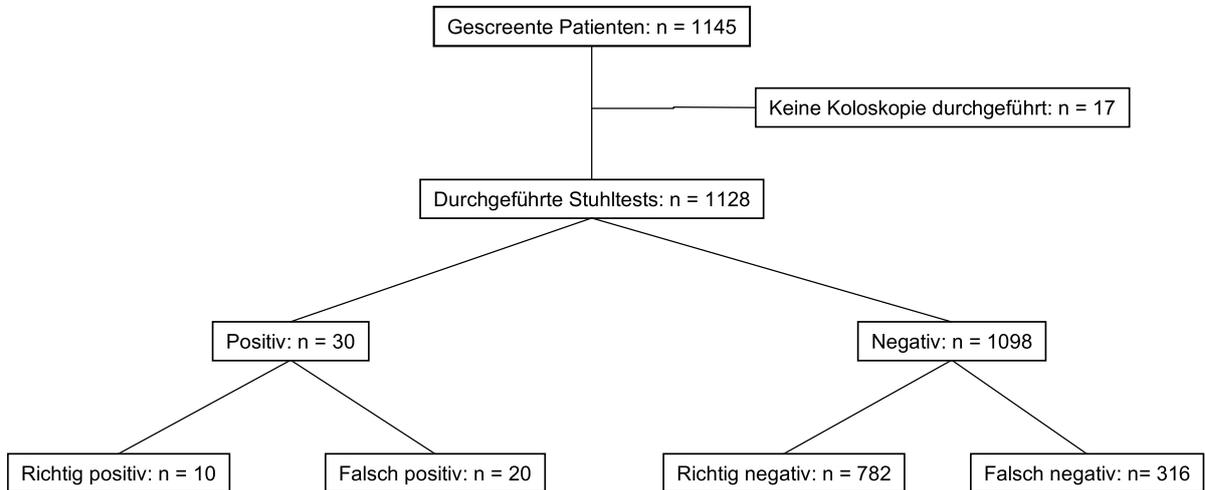


## Flussdiagramm ScheBo® · Tumor M2-PK™

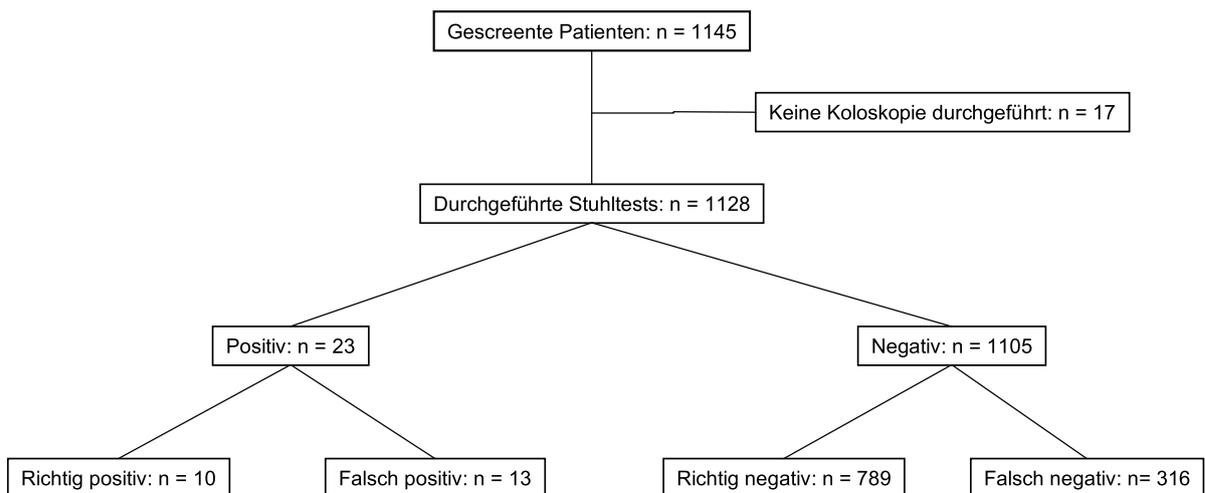


**Anhang 2:** Flussdiagramme der Tests bezüglich sämtlicher Neoplasien

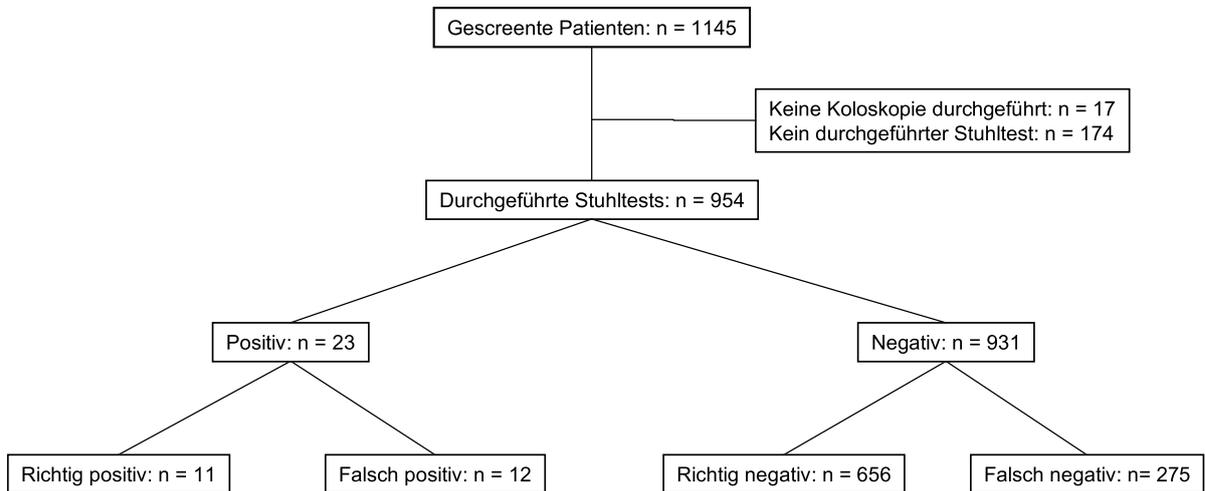
Flussdiagramm hemoCARE®



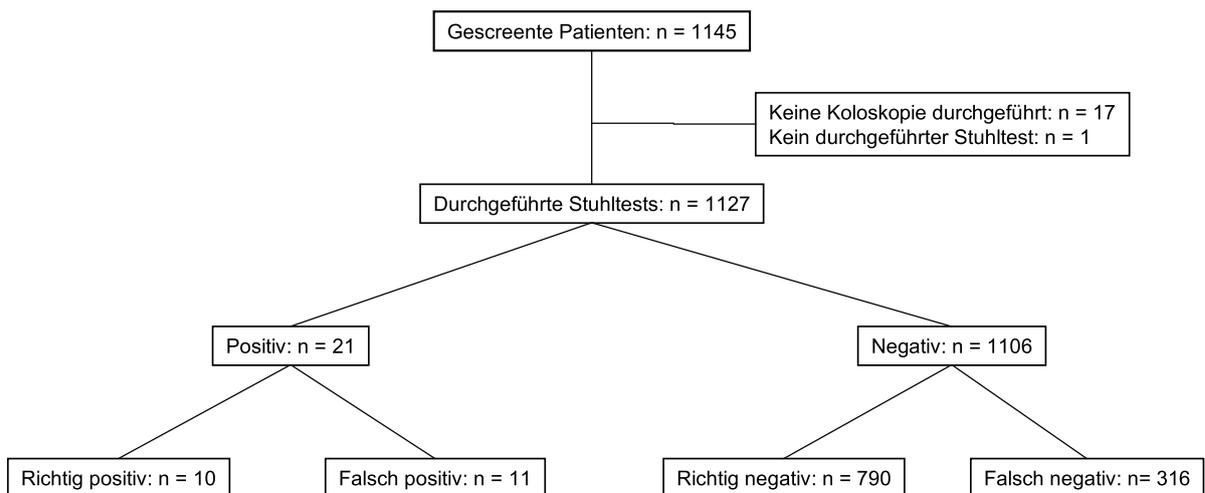
Flussdiagramm Hemocult® Sensa®



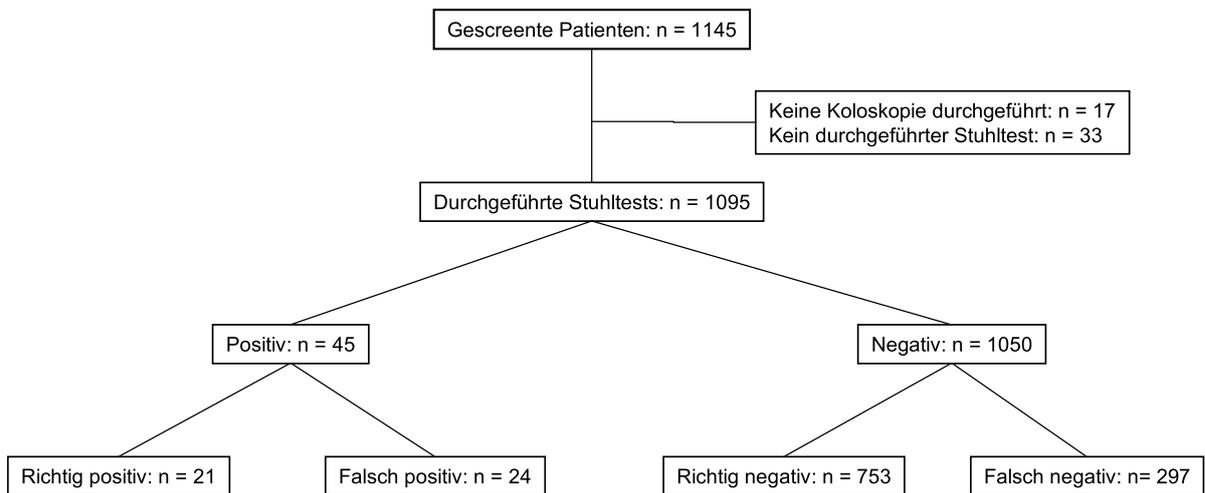
## Flussdiagramm immo-CARE®



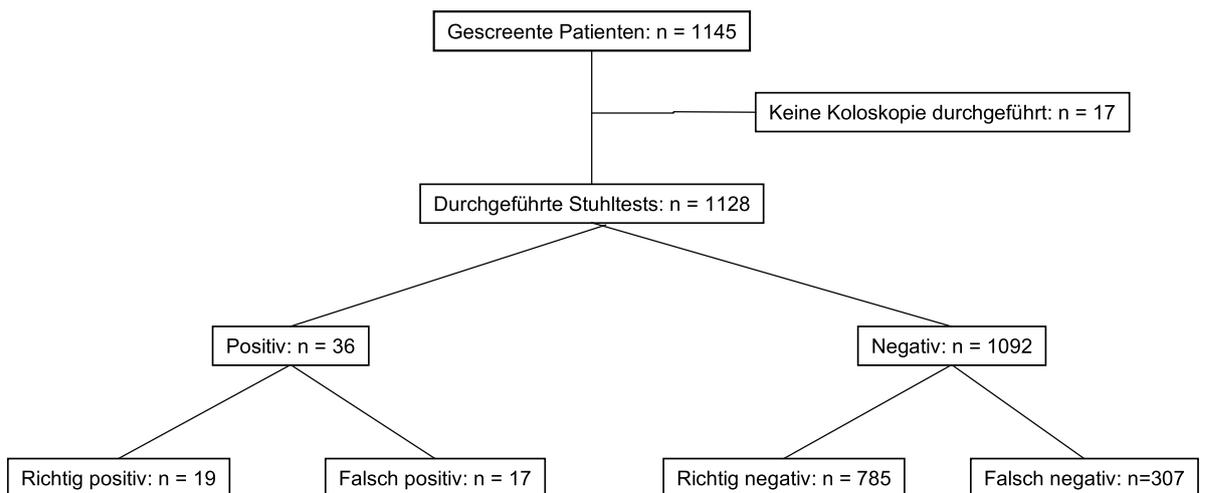
## Flussdiagramm PreventID®



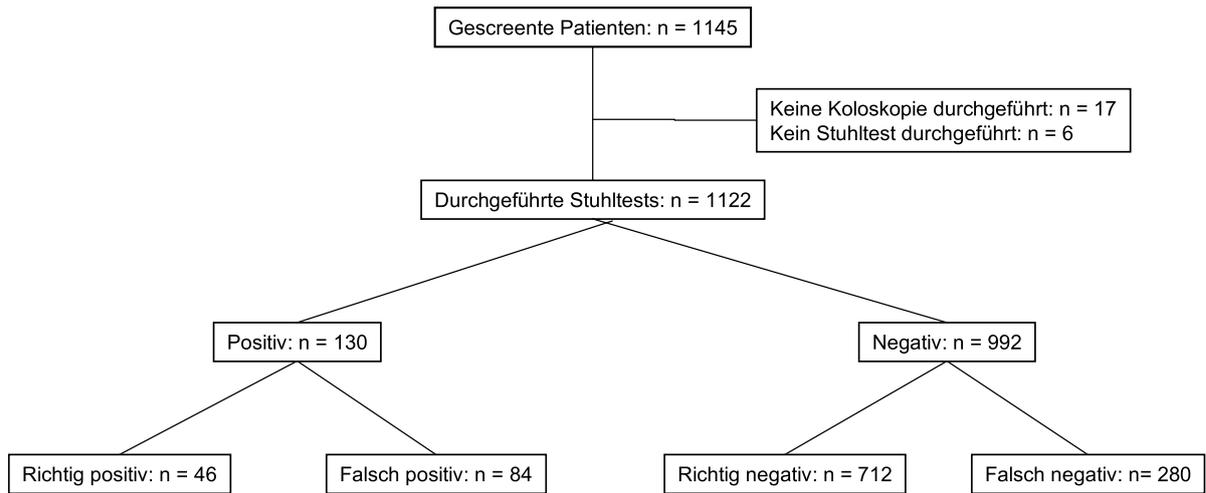
## Flussdiagramm Hemoscan®



## Flussdiagramm mö-lab®



## Flussdiagramm ScheBo® · Tumor M2-PK™



## VII Literatur

## VIII Literaturverzeichnis

1. Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, et al. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:1462-70.
2. Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, et al. A comparison of fecal-occult blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 1996;336:155-9.
3. Arditi C, Peytremann-Bridevaux I, Burnand B, et al.; EPAGE II Study Group. Appropriateness of colonoscopy in Europe (EPAGE II). Screening for colorectal cancer. *Endoscopy.* 2009;41:200-08.
4. Bonanno E, Rulli F, Galatà G, et al. Stool test for colorectal cancer screening: what is going on? *Surg Oncol.* 2007;16 Suppl 1:S43-5.
5. Brawley OW, Kramer BS. Cancer screening in theory and in practice. *J Clin Oncol.* 2005;23:293-300.
6. Brown LF, Fraser CG. Effect of delay in sampling on haemoglobin determined by faecal immunochemical tests. *Ann Clin Biochem.* 2008;45:604-5.
7. Burch JA, Soares-Weiser K, St John DJ, et al. Diagnostic accuracy of faecal occult blood tests used in screening for colorectal cancer: a systematic review. *J Med Screen.* 2007;14:132-7.
8. Burke CA, Tadikonda L, Machicao V. Fecal occult blood testing for colorectal cancer screening: use the finger. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3175-7
9. Castiglione G, Visioli CB, Ciatto S, et al. Sensitivity of latex agglutination faecal occult blood test in the Florence District population-based colorectal cancer screening programme. *Br J Cancer.* 2007;96:1750-4.
10. Cheng TI, Wong JM, Hong CF et al. Colorectal cancer screening in asymptomatic adults: comparison of colonoscopy, sigmoidoscopy and fecal occult blood tests. *J Formos Med Assoc.* 2002;101:685-90.
11. Ciatto S, Martinelli F, Castiglione G, et al. Association of FOBT-assessed faecal Hb content with colonic lesions detected in the Florence screening programme. *Br J Cancer.* 2007;96:218-21.
12. Collins JF, Lieberman DA, Durbin TE, et al.; Veterans Affairs Cooperative Study #380 Group. Accuracy of Screening for Fecal Occult Blood on a Single Stool Sample Obtained by Digital Rectal Examination: A Comparison with Recommended Sampling Practice. *Ann Intern Med.* 2005;142:81-5.

13. Cruz-Correa M, Schultz K, Jagannath S, et al. Performance characteristics and comparison of two fecal occult blood tests in patients undergoing colonoscopy. *Dig Dis Sci.* 2007;52:1009-13.
14. Dvořák M, Kocna P, Vaničková Z. Occult fecal blood loss-comparison of immunochemical and biochemical tests. *Čas Lék Česk* 2002;141:217-9.
15. Ell C, Fischbach W, Keller R et al.: A randomized, blinded, prospective trial to compare the safety and efficacy of three bowel-cleansing solutions for colonoscopy (HSG-01\*). *Endoscopy* 2003; 35: 300–304.
16. Ewald N, Toepler M, Akinci A, et al. Pyruvate Kinase M2 (Tumor M2-PK) as a Screening Tool for Colorectal Cancer (CRC). A Review. *Z Gastroenterol.* 2005;43:1313-7.
17. Luigi Fenoglio, Elisabetta Castagna, Alberto Comino et al. A shift from distal to proximal neoplasia in the colon: a decade of polyps and CRC in Italy. *BMC Gastroenterol.* 2010;10:139-45.
18. Graser A, Stieber P, Nagel D, et al. Comparison of CT colonography, colonoscopy, sigmoidoscopy and faecal occult blood tests for the detection of advanced adenoma in an average risk population. *Gut* 2009 ;58:241-8.
19. Greenberg PD, Bertario L, Gnauck R, et al. A prospective multi-center evaluation of new fecal occult blood tests in patients undergoing colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1331-8.
20. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, et al. Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population *Gut.* 2007;56:210-4.
21. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, et al. Comparison of a guaiac and an immunochemical faecal occult blood test for the detection of colonic lesions according to lesion type and location *Br J Cancer.* 2009;100:1230-5.
22. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348:1472-7.
23. Hardt PD, Toepler M, Ngoumou B, et al. Measurement of fecal pyruvate kinase Type M2 (Tumor M2-PK) concentrations in patients with gastric cancer, colorectal cancer, colorectal adenomas and controls. *Anticancer Res* 2003;23:851-4.
24. Hardt PD, Toepler M, Ngoumou B, et al. Fecal pyruvate kinase concentrations (ELISA based on a combination of clone 1 and clone 3 antibodies) for gastric cancer screening. *Anticancer Res* 2003;23:855-8.

25. Hardt PD, Mazurek S, Toepler M, et al. Faecal tumor M2 pyruvate kinase: a new, sensitive screening tool for colorectal cancer. *B J Cancer* 2004;91:980-4
26. Haug U, Hundt S, Brenner H. Sensitivity and specificity of faecal tumour M2 pyruvate kinase for detection of colorectal adenomas in a large screening study. *Br J Cancer* 2008;99:133-5.
27. Haug U, Rothenbacher D, Wente MN, et al. Tumour M2-PK as a stool marker for colorectal cancer: comparative analysis in a large sample of unselected older adults vs colorectal cancer patients. *Br J Cancer*. 2007;96:1329-34.
28. Haug U, Wente MN, Seiler CM, et al. Tumor M2 pyruvate kinase as a stool marker for colorectal cancer: stability at room temperature and implications for application in the screening setting. *Clin Chem*. 2006;52:782-4.
29. Heresbach D, Manfredi S, D'halluin PN, et al. Review in depth and meta-analysis of controlled trials on colorectal cancer screening by faecal occult blood test. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18:427-33.
30. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, et al. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1541-9.
31. Hoepffner N, Shastri YM, Hanisch E, et al. Comparative evaluation of a new bedside faecal occult blood test in a prospective multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:145-54.
32. Hundt S, Haug U, Brenner H. Comparative evaluation of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal adenoma detection. *Ann Intern Med*. 2009;150:162-9.
33. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, et al. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med*. 2000;20;343:169-74.
34. Jorgensen OD, Kronborg O, Fenger C. A randomized study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. *Gut* 2002;50:29-32.
35. Koss K, Maxton D, Jankowski JA. Faecal dimeric M2 pyruvate kinase in colorectal cancer and polyps correlates with tumour staging and surgical intervention. *Colorectal Dis*. 2008;10:244-8.
36. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, et al. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996;348:1467-71.

37. Ko CW, Dominitz JA, Nguyen TD. Fecal occult blood testing in a general medical clinic: Comparison between Guaiac-based and immunochemical-based tests. *Am J Med.* 2003;115:111-4.
38. Kumar Y, Tapuria N, Kirmani N, et al. Tumour M2-pyruvate kinase: a gastrointestinal cancer marker. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19:265-76.
39. Levi Z, Hazazi R, Rozen P, et al. A quantitative immunochemical faecal occult blood test is more efficient for detecting significant colorectal neoplasia than a sensitive guaiac test *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:1359-64
40. Levi Z, Rozen P, Hazazi R, Vilkin et al. A quantitative immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia. *Ann Intern Med.* 2007;146:244-55.
41. Levin B, Brooks D, Smith RA, et al. Emerging technologies in screening for colorectal cancer: CT colonography, immunochemical fecal occult blood tests, and stool screening using molecular markers. *CA Cancer J Clin* 2003;53:44-55.
42. Levin B, Hess K, Johnson C. Screening for colorectal cancer: A comparison of 3 fecal occult blood tests. *Arch Intern Med.* 1997;157:970-6.
43. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al; American Cancer Society Colorectal Cancer Advisory Group; US Multi-Society Task Force; American College of Radiology Colon Cancer Committee. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin.* 2008;58:130-60.
44. Lieberman D. Progress and Challenges in Colorectal Cancer Screening and Surveillance. *Gastroenterology* 2010;138(6):2115-26.
45. Lieberman DA, Weiss DG. One-Time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *New Engl J Med* 2001;345:555-9.
46. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, et al. Use of Colonoscopy to Screen Asymptomatic Adults for Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2000;343:162-8.
47. Liu HH, Huang TW, Chen HL, et al. Clinicopathologic significance of immunohistochemical fecal occult blood test in subjects receiving bidirectional endoscopy. *Hepatogastroenterology* 2003;50:1390-2.
48. Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N Engl J Med* 1993;328:1365-71.
49. Mandel JS, Church TS, Ederer F, et al. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:434-7.

50. Mandel JS, Church TS, Bond JH, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:1603-7.
51. Manfredi S, Piette C, Durand G, et al. Colonoscopy results of a French regional FOBT-based colorectal cancer screening program with high compliance. *Endoscopy*. 2008;40:422-7.
52. McLoughlin RM, O'Morain CA Colorectal cancer screening. *World J Gastroenterol*. 2006;12:6747-50.
53. Moayyedi P. Colorectal cancer screening lacks evidence of benefit. *Cleve Clin J Med*. 2007;74:545-54.
54. Moayyedi P, Achkar E. Does fecal occult blood testing really reduce mortality? A reanalysis of systematic review data. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:380-4.
55. Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, et al. Sensitivity of immunochemical fecal occult blood test to small colorectal adenomas. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2259-64.
56. Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, Wada R, et al. A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population. *Gastroenterology*. 2005;129:422-8.
57. Mulder SA, van Leerdam ME, van Vuuren AJ, et al. Tumor pyruvate kinase isoenzyme type M2 and immunochemical fecal occult blood test: performance in screening for colorectal cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19:878-8
58. Nakama H, Fattah A, Zhang B, et al. A comparative study of immunochemical fecal tests for detection of colorectal adenomatous polyps. *Hepatogastroenterology*. 2000;47:386-9
59. Nakama H, Kamijo N, Fujimori K, et al. Relationship between fecal sampling times and sensitivity and specificity of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer: a comparative study. *Dis Colon Rectum*. 1997;40:781-4.
60. Nakama H, Yamamoto M, Kajimo N, et al. Colonoscopic evaluation of immunochemical fecal occult blood test for detection of colorectal neoplasia. *Hepatogastroenterology* 1999;46:228-31.
61. Nakama H, Zhang B, Kamijo N. Sensitivity of immunochemical fecal occult blood test for colorectal flat adenomas. *Hepatogastroenterology* 2004;51:1333-6.
62. Naumann M, Schaum B, Oremek GM, et al. Pyruvatkinase Typ M2 (M2-PK) im Stuhl – Ein valider Screeningparameter für kolorektale Neoplasien? *DMW* 2004;129:1806-7.

63. Oort FA, Terhaar Sive Droste JS, et al. Colonoscopy controlled intraindividual comparisons to screen relevant neoplasia - fecal immunochemical test versus guaiac based fecal occult blood test. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:432-9
64. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med.* 2003;349:2191-200.
65. Rockey DC, Auslander A, Greenberg PD. Detection of upper gastrointestinal blood with fecal occult blood tests. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:344-50.
66. Rozen P, Comaneshter D, Levi Z, et al. Cumulative evaluation of a quantitative immunochemical fecal occult blood test to determine its optimal clinical use *Cancer.* 2010;116:2115-25.
67. Rozen P, Levi Z, Hazazi R, et al. Identification of colorectal adenomas by a quantitative immunochemical faecal occult blood screening test depends on adenoma characteristics, development threshold used and number of tests performed. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:906-17.
68. Rozen P, Levi Z, Hazazi R, Waked A, et al. Quantitative colonoscopic evaluation of relative efficiencies of an immunochemical faecal occult blood test and a sensitive guaiac test for detecting significant colorectal neoplasms. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:450-7.
69. Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, et al. Update S3-guideline "colorectal cancer" 2008Z *Gastroenterol.* 2008;46:799-840
70. Scholefield JH, Moss S, Sufi F, et al. Effect of faecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: results from a randomised controlled trial. *Gut* 2002;50:840-6.
71. Shastri YM, Naumann M, Oremek GM, et al. Prospective multicenter evaluation of fecal tumor pyruvate kinase type M2 (M2-PK) as a screening biomarker for colorectal neoplasia. *Int J Cancer.* 2006;119:2651-6.
72. Shastri YM, Loitsch S, Hoepffner N, et al. Comparison of an established simple office-based immunological FOBT with fecal tumor pyruvate kinase type M2 (M2-PK) for colorectal cancer screening: prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1496-504.
73. Smith A, Young, GP, Cole SR, et al. Comparison of a brush-sampling fecal immunochemical test for hemoglobin with a sensitive guaiac-based fecal occult blood test in detection of colorectal neoplasia. *Cancer* 2006;107:2152-9.

74. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2009: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin.* 2009;59:27-41.
75. Stein J, Loitsch SM, Shastri Y. Nicht-invasive Diagnostik kolorektaler Tumore – Hat der Guaiac-Test ausgedient? *J Lab Med.* 2006;32:158-67.
76. Strul H, Arber N. Screening techniques for prevention and early detection of colorectal cancer in the average-risk population. *Gastrointest Cancer Res.* 2007;1:98-106.
77. Trojan J, Povse N, Schröder O, et al. A new immunological test strip device for the rapid, qualitative detection of faecal occult blood. *Z Gastroenterol* 2002;40:921-4.
78. U.S. Preventive services task force. Screening for colorectal cancer: Recommendations and rationale. *Ann Int Med* 2002;137:129-31.
79. U.S. Preventive services task force. Screening for colorectal cancer: U.S. Preventive services task force Recommendation Statement. *Ann Int Med* 2008; 149:627-637.
80. Vanness DJ, Knudsen AB, Lansdorp-Vogelaar I, et al. Comparative Economic Evaluation of Data from the ACRIN National CT Colonography Trial with Three Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network Microsimulations. *Radiology.* 2011; 261:487-98.
81. van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology.* 2008;135:82-90.
82. Vilkin A, Rozen P, Levi Z, et al. Performance Characteristics and Evaluation of an Automated-Developed and Quantitative, Immunochemical, Fecal Occult Blood Screening Test. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2519-25.
83. Vogel T, Driemel C, Hauser A, et al. Vergleich verschiedener Stuhltests zur Detektion von Neoplasien des Kolon. *DMW* 2005;130:872-877
84. Whitlock EP, Lin JS, Lilies E, et al. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2008;149:38-58
85. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med* 1993;329:1977-81.
86. Worthley DL, Smith A, Bampton PA, et al. Many participants in fecal occult blood test population screening have a higher-than-average risk for colorectal cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18:1079-83

87. Yoo SJ, Moon, SJ, Gwack EH, et al. Influence of the pre-analytical specimen storage conditions on the fecal occult blood test results. *Korean J Lab Med.* 2009;29:262-7
88. Young GP, Sinatra MA, St John DJ. Influence of delay in stool sampling on fecal occult blood test sensitivity. *Clin Chem.* 1996;42:1107-8
89. Young GP, St John DJB, Winawer SJ, et al. Choice of fecal occult blood tests for colorectal cancer screening: Recommendations based on performance characteristics in population studies. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2499-507.

## VII Danksagung

An erster Stelle möchte ich meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. Möslein für die Überlassung des Themas und für die stetige und konstruktive Unterstützung bei dieser Arbeit danken.

Die Auswertung der Stuhltests erfolgte im Institut für Pathologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durch Christian Bury und Nicole Burggräf, denen mein herzlicher Dank gilt, ebenso wie Herrn Prof. Dr. Poremba, der die Studie als Pathologe kontinuierlich begleitet hat.

Von folgenden Firmen wurden dankenswerterweise kostenlos Stuhltests zur Verfügung gestellt:

MöLab  
Verbindungsstr. 27  
40723 Hilden

Preventis  
Schwanheimer Str. 144a  
64625 Bensheim

Laboklinika  
Rappenberghalde 33  
72103 Rottenburg/N.

Beckman Coulter  
Europark Fichtenhain B13  
47807 Krefeld

Care diagnostica  
Weseler Str. 110  
46562 Voerde

Der ScheBo® · Tumor M2-PK<sup>TM</sup>-Test wurde im Rahmen der Studienfinanzierung durch den Verein "Düsseldorf gegen Darmkrebs", der Krebsgesellschaft Nordrhein-Westfalen sowie der Barmer Ersatzkasse, denen an dieser Stelle herzlich gedankt sei, käuflich erworben.