

da es sich hier um die erfahrensten Operateure gehandelt hat. Die Gesamtproblematik der STARR-Operation wird weiterhin bei den Negativposten wie dem Neuaufreten von Drang in 13% und Inkontinenz in 5% der Fälle deutlich. Dies lässt sich auch nicht mit dem Hinweis entschuldigen, dass 22% der Patienten, die präoperativ an Drang gelitten hatten, postoperativ davon befreit waren. Ich halte es insgesamt für problematisch, wenn als Resümee der Arbeit ein neues Instrumentarium empfohlen wird. Nachdem in dieser Arbeit tendenziell suggeriert wird, dass

durch das neue Instrumentarium bessere Ergebnisse zu erzielen sind, wird indirekt die Prozedur STARR kritisiert. Betrachtet man die Publikationen mit dem Zirkularstapler, waren hier schon die Resultate für die Befürworter sehr gut. Lässt sich nun nur durch Technikwechsel das Ergebnis der Prozedur verbessern, wird in meinen Augen die gesamte Prozedur in Frage gestellt. Die vorliegende Arbeit ist meiner Meinung nach ein Negativbeispiel für die Verknüpfung von Wissenschaft und wirtschaftlichen Interessen.

coloproctology 2010 · 32:68–70
DOI 10.1007/s00053-009-0054-2
Online publiziert: 7. Februar 2010
© Urban & Vogel 2010

M. Sailer

Klinik für Chirurgie, Bethesda Allgemeines Krankenhaus, Hamburg

Korrespondenzadresse

Dr. R. Ruppert

Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, endokrine Chirurgie und Coloproktologie, Städt. Klinikum München GmbH, Klinikum Neuperlach Oskar-Maria-Graf-Ring 51, 81737 München
ruppert0815@yahoo.com

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Ein quantitativer immunologischer Stuhltest auf okkultes Blut bei kolorektaler Neoplasie

Für Sie gelesen:

Levi Z, Rozen P, Hazazi R et al (2007) A quantitative immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia. *Ann Intern Med* 146:244–255

Fragestellung. Ziele dieser Studie waren, die Sensitivität und Spezifität quantitativer immunologischer fäkaler Hämoglobinmessungen zur Auffindung von Karzinomen und fortgeschrittenen Adenomen bei Patienten mit einer Koloskopie zu beurteilen sowie fäkale Hämoglobinschwellen, welche nach dem Test die höchste Wahrscheinlichkeit für eine Neoplasie anzeigen, und die Anzahl der benötigten immunologischen FOBTs („fecal occult blood tests“) zu bestimmen.

Hintergrund. Guajakbasierte Stuhltests auf okkultes Blut (FOBTs) für das kolorektale Karzinomscreening sind nicht spezifisch für das menschliche Hämoglobin und haben eine niedrige Sensitivität. Da automatisiert entwickelt, ist der immunologische FOBT qualitätskontrolliert, für das

menschliche Hämoglobin spezifisch und erfordert keine Ernährungseinschränkung.

Patienten und Methodik. Die prospektive Studie wurde in den ambulanten Endoskopieabteilungen der großen Gesundheitszentren in Tel Aviv, Israel, durchgeführt. Eingeschlossen waren 1000 konsekutive ambulante Patienten – teils asymptomatisch, aber mit erhöhtem Risiko für eine kolorektale Neoplasie, teils symptomatisch –, die sich einer elektiven Koloskopie unterzogen und sich freiwillig für einen immunologischen FOBT zur Verfügung stellten. Der Hämoglobingehalt von drei einzelnen Stuhlproben wurde gemessen und der Höchstwert mit den Koloskopieergebnissen verglichen. Gemessen wurden Sensitivität, Spezifität, Vorhersagewahrscheinlichkeit und -rate, 95%-Konfidenzintervall (CI) fäkaler Hämoglobinmessungen für klinisch signifikante Neoplasien, ihre Beziehung zur Menge des gemessenen Hämoglobins im Stuhl sowie die Anzahl der durchgeführten immunologischen FOBTs.

Ergebnisse. Die Koloskopie identifizierte bei 91 Patienten klinisch signifikante Neoplasien (Karzinome bei 17 Patienten, fortgeschrittene Adenome bei 74 Patienten). Unter Verwendung von drei immunologischen FOBTs und einer Hämoglobinschwelle von 75 ng/ml Pufferlösung betrug die Sensitivität und Spezifität für Karzinome 94,1% (95%-CI 82,9–100,0) bzw. 87,5% (95%-CI 85,4–89,6) und 67% (95%-CI 57,4–76,7) bzw. 91,4% (95%-CI 89,6–93,2) für jede klinisch signifikante Neoplasie. Die Methode des Stuhltests ist standardisiert, die Probengröße hängt jedoch von der Stuhlkonsistenz ab. Einige Patienten wurden nach Absetzen von Aspirin und Antikoagulantientherapien getestet. Die Studienpatienten wiesen ein erhöhtes Risiko auf, und die Ergebnisse sind möglicherweise nicht auf Normalrisikogruppen übertragbar sind.

Schlussfolgerung. Ein quantitativer immunologischer FOBT zeigt eine gute Sensitivität und Spezifität bei der Entdeckung klinisch signifikanter Neoplasien. Die

Testqualität beim Screening von Normalrisikogruppen ist unbekannt.

Vergleichende Evaluierung immunologischer Stuhltests auf okkultes Blut zur Entdeckung kolorektaler Adenome

Für Sie gelesen:

Hundt S, Haug U, Brenner H (2009) Comparative evaluation of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal adenoma detection. *Ann Intern Med* 150:162–169

Fragestellung. Mit dieser Studie sollten Leistungscharakteristika von sechs qualitativen immunologischen FOBTs zur Identifizierung kolorektaler Adenome bei Erwachsenen, die mit Screeningkoloskopien untersucht wurden, festgelegt und verglichen werden.

Hintergrund. Bisher werden für das nichtinvasive kolorektale Karzinomscreening verschiedene immunologische Stuhltests auf okkultes Blut (FOBTs) propagiert. Groß angelegte, koloskopiebasierte Screeningstudien, die eine Beurteilung dieser Tests zur Auffindung von Vorläuferläsionen erlauben, sind jedoch selten.

Patienten und Methodik. Von Januar 2006 bis Dezember 2007 wurde eine prospektive Screeningstudie in 20 gastroenterologischen Praxen in Deutschland durchgeführt. Sie umfasste 1319 Teilnehmer mit durchschnittlichem Risiko für eine kolorektale Neoplasie, die sich einer Screeningkoloskopie (mittleres Alter 63 Jahre; 50% Männer) unterzogen. Es wurden sechs verschiedene qualitative immunologische FOBTs durchgeführt; dabei wurden die Stuhlproben vor der Darmvorbereitung für die Koloskopie gesammelt. Die Leistungscharakteristika (Sensitivität, Spezifität, Vorhersagewahrscheinlichkeit und -rate) der Tests wurden durch Vergleich der Testergebnisse mit den Resultaten der Koloskopie gemessen. Die Auswerter der Tests waren gegenüber den Ergebnissen der Koloskopie und die Koloskopiker gegenüber den Ergebnissen der FOBTs geblindet.

Ergebnisse. Insgesamt hatten 405 Teilnehmer (31%) ein Adenom und 130 Teilnehmer (10%) ein fortgeschrittenes Ade-

nom. Die Leistungscharakteristika der unterschiedlichen Tests differierten stark. Bei den zwei Tests, die am besten abschnitten [ImmoCARE-C (CAREdiagnostica, Voderde) und FOB advanced (ulti med, Ahrensburg)], betrug die Sensitivität für die Entdeckung fortgeschrittener Adenome 25% (95%-CI 18–34%) bzw. 27% (95%-CI 20–35%); die Spezifität lag bei 97% (95%-CI 95–98%) und 93% (95%-CI 91–95%); die definitive Vorhersagewahrscheinlichkeit betrug 3,5 (95%-CI 2,2–5,4) und 2,5 (95%-CI 1,9–3,5).

Die Studie unterschied sich von den realen Bedingungen dahin gehend, dass die Stuhlproben nicht direkt in einer Pufferlösung aufgelöst wurden; stattdessen wurde ein kleiner Behälter benutzt, und der Stuhl wurde vor der Auswertung gefroren.

Schlussfolgerung. Qualitative immunologische FOBTs können eine Option für das zukünftige kolorektale Karzinomscreening darstellen, weil sie bessere Leistungscharakteristika bei Vorläuferläsionen zeigten als die guajakbasierten FOBTs und sich außerdem für das Massenscreening eignen. Allerdings ist angesichts der großen Unterschiede bei der diagnostischen Leistung der Tests eine sorgfältige Evaluierung der verschiedenen Testvarianten sehr wichtig.

Kommentar

Beide Arbeiten beschäftigen sich mit der aktuellen Thematik der immunologischen Testverfahren zum Nachweis von humanem Hämoglobin im Stuhl im Rahmen der Screeninguntersuchung auf kolorektale Karzinome. Diese Tests basieren auf einem antikörpervermittelten Nachweis bestimmter Oberflächenstrukturen des menschlichen Hämoglobins. Es liegen bereits etliche Studien vor, die grundsätzlich eine gute bis sehr gute Sensitivität dieser Methoden belegen [1, 2, 3]. Die Detektionsraten für Karzinome und/oder fortgeschrittene Adenome sind in nahezu allen bisherigen Untersuchungen deutlich höher als beim herkömmlichen guajakbasierten Testverfahren auf fäkales okkultes Blut (sog. Haemocult-Test). Für ein Screeningverfahren, das in der flächendeckenden Routine Anwendung fin-

den soll, muss aber insbesondere auch die Spezifität Werte > 90% vorweisen, um die Rate unnötiger Koloskopien, die ein positiver Test zwingend nach sich zieht, möglichst gering zu halten.

Hierzu hat die Arbeitsgruppe um Sabrina Hundt [4] vom Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg eine qualitativ hochwertige Untersuchung durchgeführt. Stuhlproben von über 1300 Teilnehmern der Screeningkoloskopie wurden unmittelbar vor der Darmspiegelung simultan mit sechs verschiedenen kommerziell erhältlichen immunologischen Tests sowie mit dem herkömmlichen Haemocult-Test untersucht. Sowohl die Gesamtpositivrate als auch die Sensitivität variierten erheblich zwischen den diversen Tests. Die Adenomdetektionsrate war mit 5,4% für den Haemocult-Test am geringsten, gefolgt von 11,4% für das unsensitivste immunologische Verfahren bis hin zu 58% für den sensitivsten Test. Allerdings erreichten lediglich zwei immunologische Tests eine Spezifität von > 90% (Spezifität Haemocult: 96%). Die Autoren folgern zu Recht, dass die einzelnen Tests sehr genau auf ihre Eignung als Screeningmethode untersucht werden müssen, bevor sie zur Anwendung kommen. Gerade vor dem Hintergrund nicht unerheblicher kommerzieller Interessen ist hier eine kritische und verantwortungsvolle Bewertung von großer Wichtigkeit, wobei die vorliegende Studie dazu einen wichtigen Beitrag leistet.

Eine weitere Studie, die zu diesem Thema vorliegt, stammt von einer israelischen Arbeitsgruppe und beschäftigt sich mit zwei wichtigen Fragen im Zusammenhang mit der Untersuchungsmethodik [5]. Es geht zum einen um die Frage, wie viele Stuhlproben untersucht werden sollen, und zum anderen um den „cut-off“-Wert für eine ausreichende Sensitivität und Spezifität. Dieser in Nanogramm Hämoglobin pro Milliliter (ng Hb/ml) ausgedrückte Wert soll als Nachweisschwelle dienen. Er bewegt sich in den meisten Untersuchungen zwischen 50 und 200 ng/ml. In der vorliegenden Arbeit an 1000 konsekutiven Patienten, die zur Koloskopie anstanden, wurden ein „cut-off“-Wert von 75 ng/ml und eine dreimalige immunologische Stuhluntersuchung als beste Diskriminierungsmethode etabliert. Da-

mit wurden eine Sensitivität von 67% und eine Spezifität von 91,4% erzielt, was als hervorragendes Resultat angesehen werden kann.

Zu beiden Fragestellungen liegen mittlerweile zwei weitere, aktuelle Studien aus den Niederlanden [6] und aus Italien [7] vor. Naturgemäß ist bei einem niedrigen Schwellenwert, beispielsweise 50 ng/ml, die Detektionsrate von Adenomen und Karzinomen zwar hoch (hohe Sensitivität), allerdings auf Kosten einer eher geringen Spezifität, d. h. eine hohe Rate unnötiger Koloskopien mit entsprechenden Kosten, Beanspruchung von limitierten Ressourcen, Komplikationsmöglichkeiten durch die Darmspiegelung etc. Analog steigt die Detektionswahrscheinlichkeit von relevanten Kolonneoplasien mit der Anzahl der untersuchten Stuhlproben, natürlich wiederum auf Kosten der Spezifität. Die holländische Studie, die sequenziell „cut-off“-Werte von 50–200 ng/ml bei über 10.000 Teilnehmern untersuchte, ergab ebenfalls einen optimalen Schwellenwert von 75 ng/ml. Die italienischen Autoren, die eine Population von über 20.000 Menschen untersucht haben, vermeiden hingegen eine klare Festlegung auf einen spezifischen Schwellenwert bzw. die Menge an zu untersuchenden Stuhlproben (eine oder zwei). Für alle Szenarien mit verschiedenen Schwellenwerten und Anzahl an Stuhlproben werden sehr gute Ergebnisse vorgelegt.

Zusammenfassend handelt es sich bei den immunologischen Stuhltests um vielversprechende Verfahren, die allesamt wesentlich sensitiver auf humanes Hämoglobin reagieren als der herkömmliche Haemocult-Test. Allerdings müssen die eingesetzten Produkte sehr kritisch auf ihre Eignung hin untersucht werden, da mitunter die Spezifität noch zu gering ist. In vielen Ländern Europas und in den USA gehören immunologische Testverfahren bereits zur Screeningroutine und werden mit großer Wahrscheinlichkeit in den kommenden Jahren auch Einzug in die deutschen Leitlinien zum Screening auf das kolorektale Karzinom halten.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. M. Sailer

Klinik für Chirurgie, Bethesda Allgemeines Krankenhaus

Glindersweg 80, 21029 Hamburg
sailer@bakb.net

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Castiglione G, Zappa M, Grazzini G et al (2000) Screening of colorectal cancer by faecal occult blood test: comparison of immunochemical tests. *J Med Screen* 7:35–37
2. Wong WM, Lam SK, Cheung KL et al (2003) Evaluation of an automated immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia detection in a Chinese population. *Cancer* 97:2420–2424
3. Van Rossum LG, Van Rijn AF, Laheij RJ et al (2008) Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 135:82–90
4. Hundt S, Haug U, Brenner H (2009) Comparative evaluation of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal adenoma detection. *Ann Intern Med* 150:162–169
5. Levi Z, Rozen P, Hazazi R et al (2007) A quantitative immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia. *Ann Intern Med* 146:244–255
6. Hol L, Wilschut JA, van Ballegooijen M et al (2009) Screening for colorectal cancer: random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood testing at different cut-off levels. *Br J Cancer* 100:1103–1110
7. Grazzini G, Visioli CB, Ciatto S et al (2009) Immunochemical faecal occult blood test: number of samples and positivity cutoff. What is the best strategy for colorectal cancer screening? *Br J Cancer* 100:259–265