

Evaluierung der statistischen Kennwerte verschiedener kommerziell erhältlicher Stuhltests

Ein Quervergleich aus derselben Stuhlprobe in Korrelation zur Koloskopie

Analysis of the statistical value of various commercially available stool tests – A comparison of one stool sample in correlation to colonoscopy

Autoren

G. Möslein^{1,2} C. Schneider² A. Theilmeier³ H. Erckenbrecht⁴ S. Normann⁵ B. Hoffmann⁶
D. Tilmann-Schmidt⁷ O. Horstmann⁸ U. Graeven⁹ C. Poremba^{10,11}
und der Verein Düsseldorf-gegen-Darmkrebs e.V.

¹ Institutsangaben am Ende der Arbeit

Zusammenfassung

Einleitung: Trotz erwiesener Senkung der Mortalität kolorektaler Karzinome ist die diagnostische Treffsicherheit guajakbasierter Stuhltests unbefriedigend. Immunologische Stuhltests zeigen vielfach bessere Werte. Wir verglichen zwei guajakbasierte, vier immunochemische sowie den M2-PK-Test direkt mit den Ergebnissen der Koloskopie und Histologie als Referenzuntersuchung.

Methode: 1128 Stuhlproben von Patienten, die sich einer (Vorsorge-)Koloskopie unterzogen, wurden mit den o.g. Stuhltests untersucht.

Ergebnisse: Zwischen 1,9 und 4,1% der guajakbasierten / immunochemischen Tests sowie 11,6% der M2-PK-Tests waren positiv. Obwohl bei fortgeschrittenen Neoplasien die Unterschiede zwischen dem konventionellen Hämoccult einerseits und dem hochsensitiven Guajaktest / immunologischen Tests andererseits kein Signifikanzniveau erreichten (Sensitivität 7,3–20,0%,

Spezifität 97,7–98,4%, PPV 16,7–30,7%, Genauigkeit 92,9–94,0%), ist der PPV des konventionellen Hämoccult deutlich schlechter. M2-PK war nicht signifikant sensitiver (27,3%), jedoch deutlich weniger spezifisch (89,2%) und deutlich weniger genau (86,2%). Bei Betrachtung sämtlicher Neoplasien verdeutlicht sich der Trend zu besseren Werten der immunochemischen Tests gegenüber guajakbasierten, die Sensitivität von M2-PK ist deutlich besser, die Spezifität deutlich schlechter.

Diskussion: Das Studiendesign (einmalige Testung, Prävalenz fortgeschrittener Neoplasien nur 4,9%) erklärt die niedrigen Sensitivitäten und prädiktiven Werte. Es zeigt sich ein Trend zu besserer Performance der immunologischen und des hochsensitiven Guajaktests, der, aufgrund der niedrigen Zahl neoplastischer Ereignisse, trotz eines großen Kollektivs kein Signifikanzniveau erreicht. M2-PK ist aufgrund der niedrigen Spezifität als Screeningtest für kolorektale Neoplasien nicht zu empfehlen.

Labormedizin Prävention

Schlüsselwörter

- ▶ Vorsorgeuntersuchung
- ▶ kolorektales Karzinom
- ▶ Stuhltest
- ▶ Sensitivität
- ▶ Spezifität

Keywords

- ▶ screening
- ▶ colorectal cancer
- ▶ fecal occult blood test
- ▶ sensitivity
- ▶ specificity

eingereicht 8.2.2010

akzeptiert 1.3.2010

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0030-1247866
Online Publikation: 5.3.2010
Dtsch Med Wochenschr 2010;
135: 557–562 · © Georg
Thieme Verlag KG Stuttgart ·
New York · ISSN 0012-0472

Korrespondenz

Prof. Dr. G. Möslein
St. Josefs-Hospital
Bochum-Linden
Abteilung für Allgemeine und
Viszeralchirurgie
Kolonproktologie
Axstraße 35
44879 Bochum
Tel. +49/234/418-252
Fax +49/234/418-862
eMail gabriela.moeslein@
helios-kliniken.de

Einleitung

Durch Verwendung von guajakbasierten Tests (Hämoccult) auf okkultes Blut (gFOBT) konnte im Rahmen von Bevölkerungsscreenings die Mortalität des kolorektalen Karzinoms um mindestens 15% gesenkt werden [5]. Daher wird dieser Test als Einziger in den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) empfohlen und ist als Kassenleistung anerkannt. Der Nachweis beruht auf der Pseudoperoxidaseaktivität des Häm-Restes und kann durch tierisches Hämoglobin, peroxidasereiche Nahrungsmittel (Kohlarten, Rüben, Melonen) sowie durch Vitamin C verfälscht werden, was eine Diät Empfehlung notwendig macht. Kritisiert wird die niedrige Sensitivität (20–45%), die durch Veränderung des Testes (Hemoccult[®] Sensa[®]) erhöht werden

konnte bei allerdings schlechterer Spezifität. Bessere Ergebnisse, trotz spärlicher und teilweise inhomogener Datenlage, scheinen die immunochemischen Tests zu erbringen [15], die durch Antikörper spezifisch humanes Hämoglobin aus dem unteren Gastrointestinaltrakt nachweisen. Hämoglobin aus dem oberen Gastrointestinaltrakt wird durch intestinale Enzyme und/oder Bakterien degradiert und ist mit immunochemischen (im Gegensatz zu guajakbasierten Tests) in geringen Mengen nicht mehr nachweisbar [10]. Nicht blutende Neoplasien können mit keinem der oben genannten Tests detektiert werden.

Die Pyruvatkinase M2 liegt in proliferierenden Zellen in einer tetrameren Form vor. In Tumorzellen tritt eine dimere Form, die sogenannte

Tab. 1 Untersuchte Stuhltests.

Name	Testprinzip	Bemerkungen
hemoCARE®	Häm-Gruppe – Guajak	der „klassische“ Hämocult
Hemocult® 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	

(Tumor-)M2-PK, auf. Bei Neoplasien im Gastrointestinaltrakt konnten immunologisch im Stuhl erhöhte Konzentrationen an M2-PK nachgewiesen werden [3], worauf der ScheBo® · Tumor M2-PK™ Stuhltest beruht. Allen beschriebenen Tests gemeinsam ist, dass nicht die Neoplasie direkt identifiziert wird, sondern nur ein Surrogatmarker (Hämoglobin bzw. dessen Anteile bzw. Tumor-M2-PK).

Die Vorsorgeuntersuchungen zielen auf die Entdeckung möglichst früher neoplastischer Veränderungen ab, daher wurden in der vorliegenden Studie 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 hinsichtlich der Detektion sämtlicher, aber auch fortgeschrittener neoplastischer Veränderungen des Kolons. Einen Überblick über die verschiedenen Testmethoden gibt Tab. 1.

Methodik



Patienten

Zwischen 6/2005 und 12/2006 wurden 1145 Patienten (556 weiblich, 61 unbekannt), bei denen eine Koloskopie (meistens Vorsorgeindikation) geplant war, gebeten, an der Studie teilzunehmen. Von 1079 Teilnehmern war das Geburtsdatum bekannt, hier lag der Altersmedian bei 64 Jahren (19–93 Jahre), der Mittelwert bei 61,6 Jahren mit einer Standardabweichung von 12,3 Jahren. Es beteiligten sich bis September 2006 ausschließlich Kliniken an der Patientenrekrutierung, ab Oktober 2006 zusätzlich niedergelassene Gastroenterologen aus dem Düsseldorfer Raum („Endoclub“), wodurch eine erhebliche Beschleunigung der Rekrutierung an Stuhlproben möglich wurde. Es wurden konsekutiv von den Autoren sämtliche Patienten eingeschlossen, welche die Einschlusskriterien erfüllten. Die Patienten wurden darüber aufgeklärt, dass die Studie anonym erfolgt und auch, dass sie das Er-

gebnis des Stuhltests aus ihrer Stuhlprobe nicht erfahren. Die Koloskopien wurden durch die Autoren in den jeweiligen Einrichtungen durchgeführt. Für die Studie lag ein positives Votum der zuständigen Ethikkommission vor.

Eine eventuell vorbestehende Dauermedikation mit Acetylsalicylat wurde 7 Tage vor dem geplanten Untersuchungstermin beendet, den Patienten wurden keine speziellen Diätmaßnahmen verordnet. Einschlusskriterien waren: 1. Einverständnis der Patienten, 2. Vorliegen einer festen Stuhlprobe, 3. Vollständige Koloskopie, bei Probenentnahme auch histologischer Befund 4. Durchführung möglichst aller 7 Stuhltests.

Material

Die Patienten asservierten eine Stuhlprobe aus dem ersten Abführstuhl (am Tag vor der Koloskopie), die zur Koloskopie mitgebracht und bis zur Auswertung tiefgefroren aufbewahrt wurde.

Biochemische Tests: Abweichend von den Empfehlungen der Herstellerfirma wurden nur aus einem Stuhlgang drei Proben entnommen und nicht je drei Proben aus den Stuhlgängen an drei aufeinanderfolgenden Tagen. Die Entwicklung und Auswertung der Testbriefchen erfolgte durch eigens für das Projekt eingestellte Mitarbeiter im Institut für Pathologie der Universität Düsseldorf, es erfolgte keine Rehydrierung des Tests.

Immunologische Stuhltests: Die Tests wurden durch zwei speziell geschulte Mitarbeiter gemäß den Vorgaben der Herstellerfirma durchgeführt, allerdings nur in einer Stuhlprobe.

ScheBo® Tumor M2-PK™ Stuhltest: Die Proben wurden gemäß der Testanleitung durchgeführt. Sämtliche Stuhltests wurden im Labor des Instituts für Pathologie an der Universität Düsseldorf zentral durchgeführt. Die Untersucher waren bezüglich des Koloskopieergebnisses geblindet. Die statistischen Analysen wurden mit SAS 9.1 für Windows durchgeführt. Es wurden exakte 95%-Konfidenzintervalle nach Feller berechnet.

Ergebnisse

Von 1145 gescreenten Patienten konnten insgesamt 1128 Datensätze analysiert werden, 17 Personen wurden ausgeschlossen aufgrund inkompletter Koloskopie oder nicht verwertbarer Stuhlprobe. Sofern möglich wurden aus der mitgebrachten Stuhlprobe alle sieben Stuhltests durchgeführt, die Maximalzahl lag bei 1128, die Minimalzahl bei 954. **Abb. 1–7** Flussdiagramme der einzelnen Tests bezüglich fortgeschrittener Neoplasien.

Die verschiedenen Koloskopiebefunde sind in Tab. 2 aufgeführt. Im Rahmen der Koloskopien traten keine Komplikationen auf.

Es ergibt sich somit eine Prävalenz hinsichtlich fortgeschrittener Neoplasien (Adenome mit einem Durchmesser von 10 mm oder mehr sowie Karzinome) von 4,9% (43 Adenome > 10 mm sowie 12 Karzinome) sowie hinsichtlich Neoplasien allgemein von 28,9%.

Tab. 2 Prävalenz verschiedener Koloskopiebefunde.

Koloskopie	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

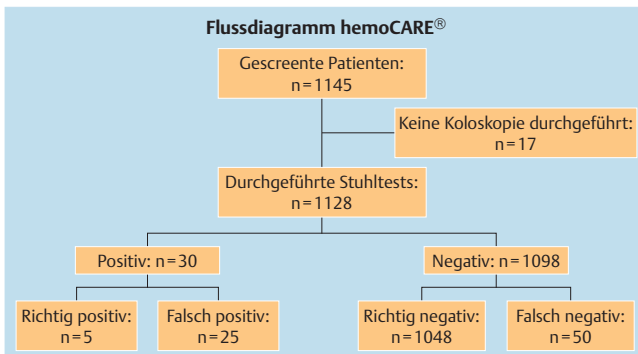


Abb. 1 Flussdiagramm hemoCARE®

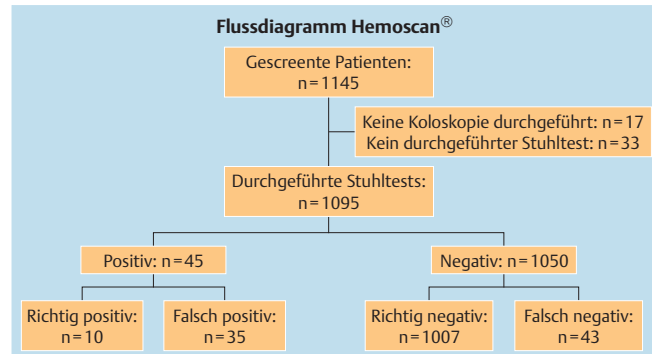


Abb. 5 Flussdiagramm Hemoscan®

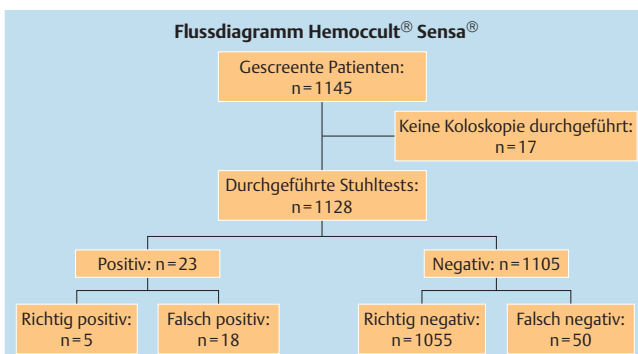


Abb. 2 Flussdiagramm Hemocult®Sensa®

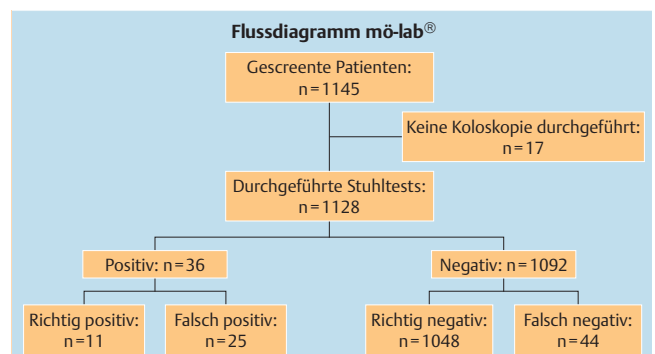


Abb. 6 Flussdiagramm mö-lab®

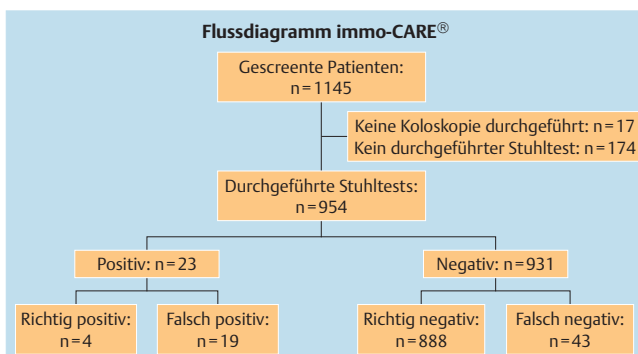


Abb. 3 Flussdiagramm immo-CARE®

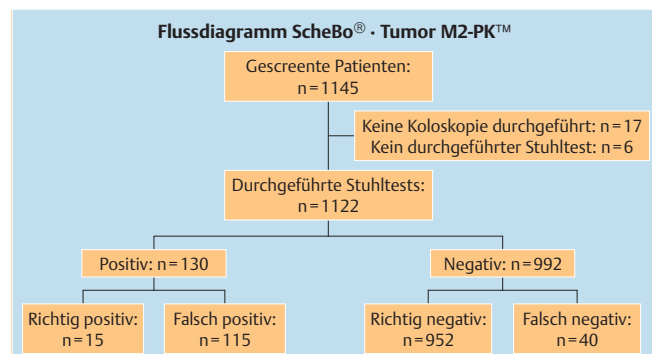


Abb. 7 Flussdiagramm ScheBo® Tumor M2-PK™

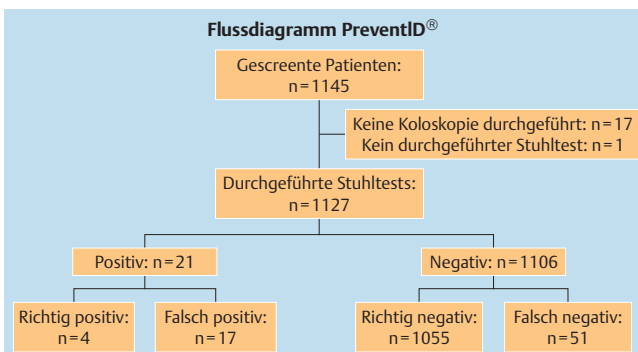


Abb. 4 Flussdiagramm PreventID®

Die Rate an positiven Testergebnissen betrug zwischen 1,9–4,1% für die immunochemischen und guajakbasierten Tests sowie 11,6% für den ScheBo® · Tumor M2-PK™ Stuhltest.

Hinsichtlich fortgeschrittener Neoplasien ergeben sich die in Tab. 3 und 4 aufgeführten Werte. Hier zeigen sich bei deutlichen Unterschieden zwischen den einzelnen immunochemischen Tests 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 zeigen keine Überlappung mit denen sämtlicher anderen Stuhltests.

Tab. 3 Kennwerte der verschiedenen Stuhltests hinsichtlich fortgeschrittener Neoplasien (95%-Konfidenzintervall) in Prozent.

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)
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)

PPV: positiv prädiktiver Wert; NPV: negativ prädiktiver Wert

Tab. 4 Kreuztabelle der verschiedenen Stuhltests in Bezug auf die Koloskopie hinsichtlich fortgeschrittener Neoplasien.

Test	Anzahl	richtig		falsch	
		positiv	negativ	positiv	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

Eine Auswertung hinsichtlich sämtlicher Neoplasien zeigen **Tab. 5** und **6**. Hier wird der Unterschied im PPV der oben genannten Tests noch deutlicher, die bessere Sensitivität und schlechtere Spezifität des ScheBo® · Tumor M2-PK™ Stuhltest zeigen ebenfalls in den Konfidenzintervallen keine Überlappung mit denen sämtlicher anderer Stuhltests.

Diskussion

Ein Vergleich verschiedener Stuhltests anhand der Literatur ist schwierig. Zu unterschiedlich sind die Studiendesigns und demzufolge auch die jeweiligen Daten [1]. Das ideale prospektive Setting mit koloskopiekontrollierter Auswertung von Stuhltests an einer großen (reinen) Screeningklientel von über 20000 Personen wurde bisher nur von Morikawa [8] beschrieben in einem allerdings jungen Patientenkollektiv (Durchschnittsalter 48,2 Jahre). Dementsprechend lag die Prävalenz von Neoplasien (19,8%) bzw. fortgeschrittener Neoplasien (3,3%) etwas niedriger als in der übrigen Literatur und auch in unserer Studie. Die Dokumentation der klinischen Patientendaten (Vorsorge oder doch symptomatisch) ist aufgrund des multizentrischen Ansatzes lückenhaft. Obwohl es sich in unserer Studie nicht um ein reines Screeningklientel handelt, decken sich die Prävalenzen

Tab. 6 Kreuztabelle der verschiedenen Stuhltests in Bezug auf die Koloskopie hinsichtlich sämtlicher Neoplasien.

Test	Anzahl	richtig		falsch	
		positiv	negativ	positiv	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

von Neoplasien bzw. fortgeschrittenen Neoplasien mit der Literatur.

Im Vergleich zeigt unsere Studie eine niedrige Rate an positiven Testergebnissen, was naturgemäß eine niedrige Sensitivität bei gleichzeitig hoher Spezifität bedingt. Bei Betrachtung der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass wesentliche Vorgaben der Herstellerfirma nicht angewendet wurden: Die Patienten wurden nicht systematisch auf diätetische Vorschriften wie die Vermeidung bestimmter Fleisch- und Wurstwaren hingewiesen und es wurde nur aus einem Stuhlgang eine Probe entnommen und nicht wie vorgesehen je drei Proben aus drei aufeinanderfolgenden Stühlen. Dies erfolgte, um eine höhere Compliance der Patienten sicherzustellen und um einen exakten Vergleich der Tests aus derselben Stuhlprobe zu erreichen.

In der Literatur wird von Nakama [9] eine deutliche Erhöhung der Sensitivität von 56% für eine einmalige Testung auf 89% bei dreimaligem Test beschrieben, allerdings unter Absinken der Spezifität. Collins [2] verzeichnete eine Verdoppelung der positiven Testresultate und eine signifikant bessere Sensitivität (23,9% versus 4,9%) bei Durchführung des Hämocult-Tests aus drei konsekutiven Stuhlgängen gegenüber der einmaligen Untersuchung. Allerdings finden sich bei Untersuchungen an großen, rein asymptomatischen

Tab. 5 Kennwerte der verschiedenen Stuhltests hinsichtlich sämtlicher Neoplasien (95%-Konfidenzintervall) in Prozent.

Test	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
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)
immo-CARE®	3,85 (1,94–6,78)	98,20 (96,88–99,07)	47,83 (26,82–69,41)	70,46 (67,42–73,38)
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)
Hemoscan®	6,60 (4,13–9,92)	96,91 (95,44–98,01)	46,67 (31,66–62,13)	71,71 (68,88–74,42)
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)
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)

PPV: positiv prädiktiver Wert; NPV: negativ prädiktiver Wert

tischen Kollektiven, die ja mit dieser Vorsorgemethode erreicht werden sollen, noch deutlich niedrigere positive Testergebnisse von 0,6–1,7% [7]. Ziel dieser Studie war es auch nicht, die bereits hinreichend bekannten Kenngrößen für Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte der einzelnen Stuhltests im Rahmen eines großen Vorsorgesettings zu untersuchen, sondern einen direkten Vergleich mit der Koloskopie als Referenzuntersuchung durchzuführen. Hierzu wurden die statistischen Kenngrößen aller Stuhltests berechnet und verglichen, wie in den Tab. 3–6 angegeben. Es zeigt sich eine Überlegenheit des sensitiveren Hemoccult® Sensa® sowie der immunologischen Tests gegenüber dem klassischen Hämoccult mit positivem Test angibt, die korrekt diagnostiziert wurden, der für einen Screeningtest wichtigste Parameter. Gleichzeitig sollte ein Screeningtest eine hohe Spezifität besitzen, um unnötige weiterführende Diagnostik zu vermeiden. Der Unterschied im PPV wird noch deutlicher, wenn man nicht nur die fortgeschrittenen Neoplasien betrachtet, sondern sämtliche Polypen mit in die Analyse einbezieht (Tab. 5). In unserer Studie konnte vermutlich aufgrund kleiner Zahlen kein Signifikanzniveau erreicht werden, der Trend deckt sich jedoch mit der Literatur [15].

Unklar bleiben jedoch die deutlichen, allerdings nicht signifikanten Unterschiede innerhalb der Gruppe der immunologischen Tests, wobei der PPV teils kaum, teils deutlich über dem des klassischen Hämoccult liegt. Ähnlich deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen immunologischen Tests konnten in einer Studie mit vergleichbarem Design [6] festgestellt werden. Ebenso wie diese Autoren haben auch wir keine befriedigende Erklärung für dieses Phänomen, welches sicher weiterer Abklärung bedarf.

Einen komplett anderen Ansatz stellt der M2-PK-Test dar, der theoretisch tumorspezifisch ist. Allerdings konnte bereits gezeigt werden, dass der M2-PK-Test auch bei entzündlichen Prozessen eine hohe Positivitätsrate zeigt [13]. Im Vergleich mit einem immunologischen Stuhltest [12] zeigte der M2-PK-Test eine deutlich schlechtere Spezifität sowie einen deutlich schlechteren PPV bezüglich kolorektaler Karzinome sowie kolorektaler Neoplasien. Auch in unserer Studie unterscheidet sich der ScheBo® · Tumor M2-PK™ Stuhltest durch deutlich schlechtere Spezifität hinsichtlich Karzinomen (Daten nicht aufgeführt, da bei insgesamt nur 12 Karzinomen keine statistische Aufarbeitung sinnvoll), fortgeschrittenen Neoplasien sowie sämtlichen Neoplasien von allen anderen in dieser Studie untersuchten Stuhltests. Auch trotz einer deutlich besseren Sensitivität in puncto sämtlicher Neoplasien ist aufgrund der vielen falsch positiven Resultate und der damit verbundenen unnötigen Koloskopien der ScheBo® · Tumor M2-PK™ Stuhltest aus unserer Sicht als Screening-Test bezüglich kolorektaler Neoplasien nicht geeignet, eine Schlussfolgerung, zu der auch andere Autoren gelangen [4, 13]. Bei 130 von 1122 Patienten war der ScheBo® · Tumor M2-PK™ Stuhltest positiv. Hiervon hatten nur 15 ein fortgeschrittenes Adenom, 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 einem positiven M2PK 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 vorliegen könnte. Die psychische Belastung der Vorsorgepersonen mit einem positiven Testergebnis darf nicht außer Acht gelassen werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die in Deutschland geltenden Vorsorgerichtlinien für die Anwendung von Stuhltests [11], 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 in den USA in die Vorsorgeempfehlungen Eingang gefunden haben [14] geändert werden. Zwar sind die hier gemessenen positiven Vorhersagewerte niedriger als erhofft – aber deutlich besser als der heute verwendete und von den Kassen finanzierte konventionelle biochemische Test. Die Vorsorgekoloskopie bleibt der zu empfehlende Goldstandard, der allerdings nur von etwa 3% der Berechtigten wahrgenommen wird. Insofern darf der potentielle Stellenwert eines besseren Stuhltests und die zu erwartende deutlich höhere Compliance nicht unterschätzt werden.

Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ Immunologische Stuhltests und der sensitive Hemoccult® Sensa® zeigen beim Screening von kolorektalen Neoplasien bessere Werte als der klassische Hämoccult
- ▶ Der ScheBo® · Tumor M2-PK™ Stuhltest ist aufgrund schlechter Spezifität als Screeningtest für kolorektale Neoplasien nicht geeignet.
- ▶ Hinsichtlich der Detektion kolorektaler Neoplasien sind sämtliche Stuhltests auf okkultes Blut der Koloskopie weit unterlegen.
- ▶ Stuhlteste müssen wegen niedriger Sensitivität alle 6–12 Monate verwendet werden, um in der Vorsorge des kolorektalen Karzinoms effektiv zu sein.

Danksagung: 6 von 7 Tests wurden von der Industrie kostenfrei zur Verfügung gestellt, ein Test wurde über Studiensponsoren finanziert. Wir möchten uns an dieser Stelle bei der Krebsgesellschaft NRW und der BEK für die Studienfinanzierung bedanken. Dank gilt auch allen Mitgliedern des Vereins Düsseldorf gegen Darmkrebs e. V. und insbesondere den Koloskopiepatienten, die eine Stuhlprobe zur Verfügung gestellt haben.

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dem Beitrag eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Institutsangaben

- ¹ Düsseldorf gegen Darmkrebs e. V., Düsseldorf
- ² St. Josefs-Hospital Bochum-Linden, Bochum
- ³ Dr. med. Arno Theilmeier, Mönchengladbach
- ⁴ Florence-Nightingale-Krankenhaus, Kaiserswerther Diakonie, Düsseldorf
- ⁵ Dr. med. Stefan Normann, Düsseldorf
- ⁶ Augusta-Krankenhaus Düsseldorf, Düsseldorf
- ⁷ Dres. med. W. Schmidt und D. Tilmann-Schmidt, Düsseldorf
- ⁸ Sana Kliniken Düsseldorf GmbH
- ⁹ Kliniken Maria Hilf GmbH, Mönchengladbach
- ¹⁰ Institut für Pathologie, HHU Düsseldorf, Düsseldorf
- ¹¹ Zentrum für Histologie, Zytologie, und Molekulare Diagnostik (ZHMD), Wissenschaftspark Trier, Trier.

Abstract

Analysis of the statistical value of various commercially available stool tests – A comparison of one stool sample in correlation to colonoscopy

Introduction: Guajac based fecal occult blood tests have proven to reduce mortality of colorectal cancer – despite their unsatisfactory statistical values. The potential of newer tests is yet inconclusive. We compared two guajac based, four immunochemical and the M2-PK test with colonoscopic and histological results as a reference.

Methods: In 1128 stool samples of patients undergoing (screening) colonoscopy the mentioned tests were performed.

Results: Positivity rate was 1.9 to 4.1% for guajac based and immunochemical tests, M2-PK reached 11.6%. In case of advanced neoplasias, no significant differences in sensitivity (7.3–20%), specificity (96.6–98.4%), positive predictive value (16.7–30.6%) or accuracy (92.9–94.0%) between guajac based and immunochemical tests were encountered. The slightly higher sensitivity of M2-PK (27.3%) did not reach statistical significance – however the comparatively low specificity (89.2%) and accuracy (86.2%) were clearly lower compared to all other tests. Regarding all neoplasia, immunochemical tests performed better than conventional hemoccult, but the difference did not reach statistical significance. In this group, the sensitivity of M2-PK is clearly better, but specificity is clearly inferior to all other tests.

Discussion: Low sensitivity and low predictive values are explained by the study design with single test and low prevalence of neoplasia. Due to small numbers, there is only a trend, but no significant difference between the performance of conventional hemoccult compared with immunochemical and high sensitive guajac tests. Because of its low specificity, M2-PK is not an appropriate screening test for colorectal neoplasia.

Literatur

- 1 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
- 2 Collins JF, Lieberman DA, Durbin TE, Weiss DG 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
- 3 Hardt PD, Toepler M, Ngoumou B, Rupp J, Kloer HU. 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
- 4 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
- 5 Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1541–9
- 6 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
- 7 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
- 8 Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, Wada R, Mitsushima T, Shiratori Y. A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population. *Gastroenterology* 2005; 129: 422–8
- 9 Nakama H, Yamamoto M, Kamijo N, Li T, Wei N, Fattah AS, Zhang B. Colonoscopic evaluation of immunochemical fecal occult blood test for detection of colorectal neoplasia. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 228–31
- 10 Rockey DC, Auslander A, Greenberg PD. Detection of upper gastrointestinal blood with fecal occult blood tests. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 344–50
- 11 Schmiegel W, Reinacher-Schick A et al. Update S3-guideline „colorectal cancer“ 2008. *Z Gastroenterol* 2008; 46: 799–840
- 12 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
- 13 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
- 14 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
- 15 Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu R. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008; 149: 638–58