

Netzwerk gegen Darmkrebs
Darmkrebsmonat März 2023
1. März 2023

Der iFOBT, Vorsorge für zuhause: Über das Erfolgsmodell Stuhltest

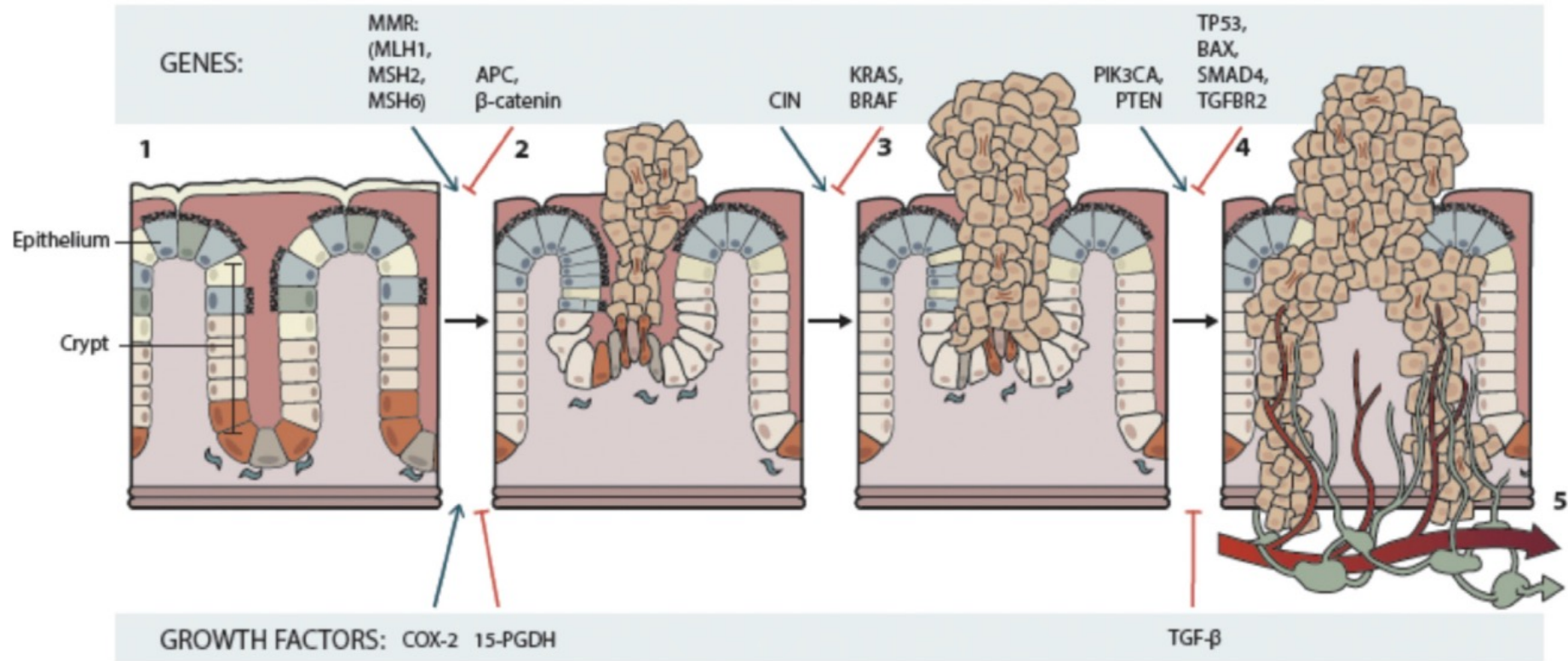
Prof. Dr. Frank Kolligs

Klinik für Innere Medizin –
Gastroenterologie, Hepatologie & Diabetologie
Interdisziplinäres Endoskopiezentrum
Helios Klinikum Berlin-Buch

Spurensuche in Stuhlproben

- Guaiac-basierter FOBT (gFOBT)
- Immunologischer FOBT (iFOBT, FIT)
- Molekularer Test
- Mikrobiomanalyse

Adenom-Karzinom-Sequenz



10 - 15 Jahre

gFOBT – Randomisiert kontrollierte Studien

Studie	n	KRKs (T1-3, N0)		Test-Intervall	Relatives Risiko (95% CI)	
		Test	Ctrl.		Mortalität	Inzidenz
Minnesota	48.000	59%	53%	1 Jahr	0,67 (0,51-0,83)	0,80 (0,70-0,90)
				2 Jahre	0,79 (0,62-0,97)	0,83 (0,73-0,94)
Großbritannien	150.000	52%	44%	2 Jahre	0,85 (0,74-0,98)	1,04 (0,95-1,14)
Dänemark	62.000	56%	48%	2 Jahre	0,82 (0,68-0,99)	1,00 (0,87-1,13)
Schweden	68.308	52%	50%	div.	0,84 (0,71-0,99)	0,96 (0,86-1,06)

Mortalitätssenkung um 16 – 33%

Inzidenzsenkung um bis zu 20%



iFOBT - Leistungsfähigkeit

Systematisches Review: 31 Studien, 120.255 Probanden, 18 FITs

Schwellenwert	Befund	Sensitivität	Spezifität
10 µg/g Stuhl	Karzinom	71% (56-83)	95% (94-96)
20 µg/g Stuhl	Karzinom	91% (84-95)	90% (86-93)
10 µg/g Stuhl	Fortgeschr. Adenom	40% (33-47)	90% (87-93)

+ Höhere Sensitivität für Adenome und Karzinome als gFOBT

- Keine RCTs mit Endpunkt Inzidenz oder Mortalität

Qualitativer oder quantitativer Test?

Qualitativer Test

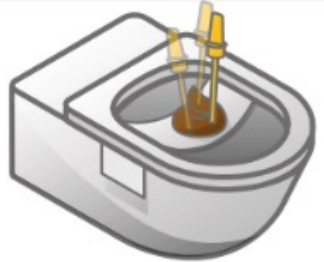
- Immunchromatographie
- Point-of-care Test
- Ergebnis im Auge des Betrachters
- Keine Qualitätskontrolle
- Fixer Schwellenwert

Quantitativer Test

- Immunturbidimetrie
- Auswertung maschinell im Labor
- Qualitätskontrolle
- Anpassung Schwellenwert
- Besserer positiv prädiktiver Wert

Empfohlen von: US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, 2017

Ein smarterer FIT?



1



2



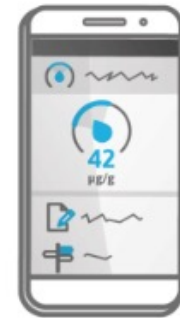
3



4



5



6

Sensitivität

Grenzwert 9,6 µg/g: 31,5 %

Spezifität

Grenzwert 9,6 µg/g: 93 %

Nachweisgrenze

2,1 µg/g

Messbereich

2,1–70 µg/g

iFOBT im Vergleich zur Koloskopie

Wie stark ist die Senkung von Inzidenz und Mortalität bei regelmäßiger Anwendung von Methoden der Darmkrebsprävention?

Methode	Intervall	Senkung der Inzidenz*	Senkung der Mortalität*
Koloskopie	10 Jahre	62-88%	77-90%
iFOBT	1 Jahr	47-72%	72-81%

*im Vergleich zu keinem Screening

Colorectal Cancer Screening

An Updated Modeling Study for the US Preventive Services Task Force

Annahmen: 40jährige Person hat Lebenserwartung von 40,2 Jahren

Inzidenz: 77-85 CRC/1000 Personen in 40 Jahren

Mortalität: 32-34 CRC/1000 Personen in 40 Jahren

Modelle: SimCRC, CRC-SPIN, MISCAN

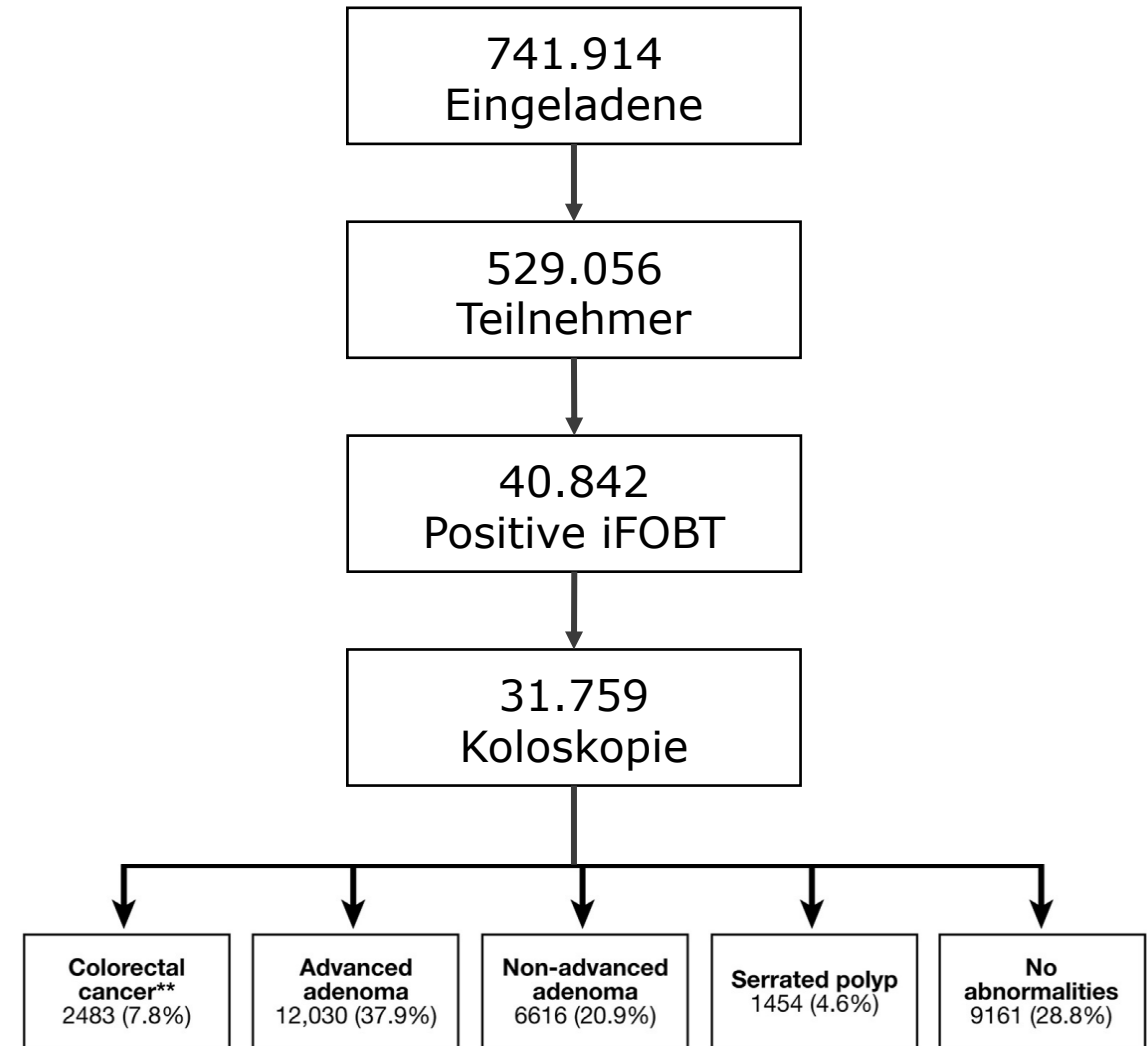
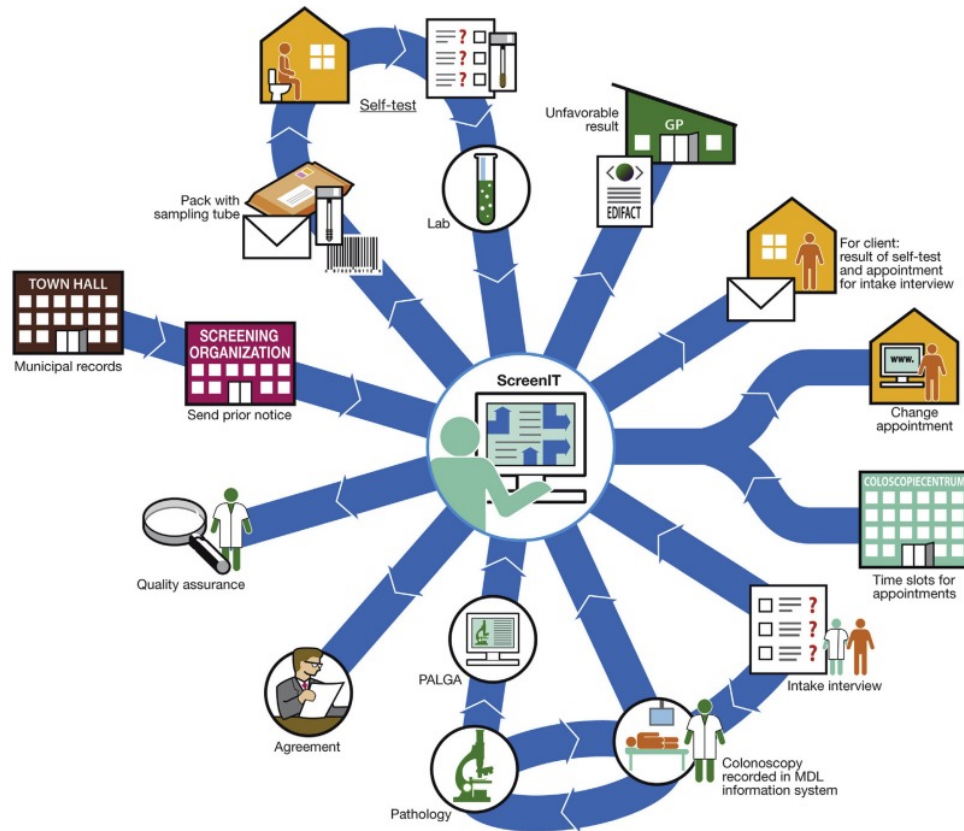
Screening 50-75 Jahre (Mittelwerte der Modelle pro 1000 Personen)

	CRC verhindert	CRC Todesfälle verhindert	Anzahl Koloskopien
iFOBT jährlich	47	25	1496
Kolo alle 10 Jahre	58	27	3464

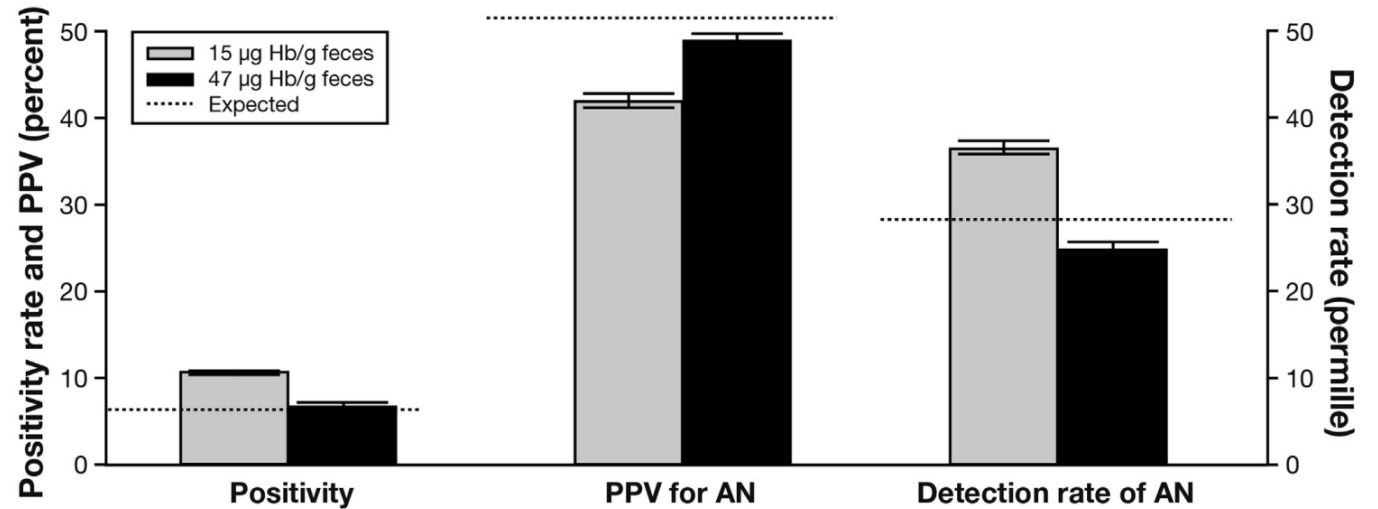
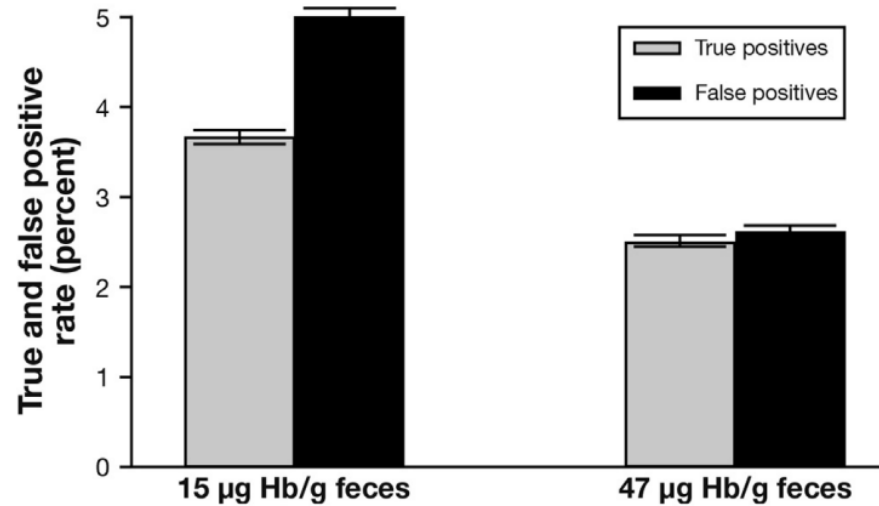
Was führt zum Erfolg eines iFOBT Screenings?

- Gutes Testverfahren, das angepasst werden kann
- Koloskopie mit Polypektomie bei positivem Test
- Regelmäßige Teilnahme

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



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



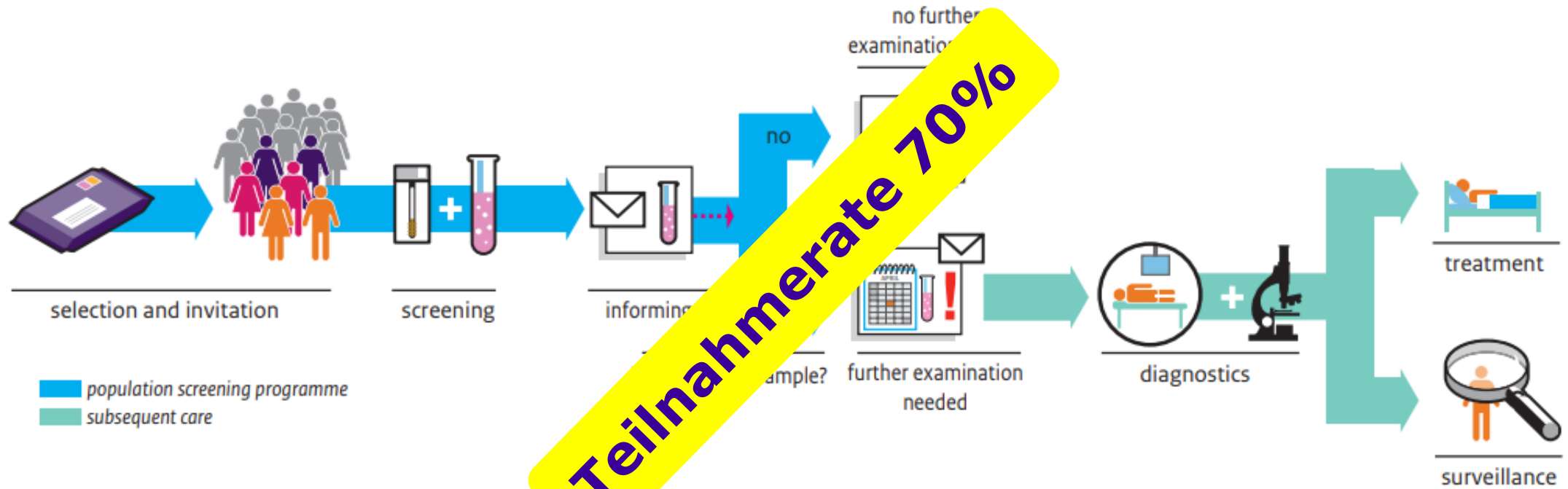
Konsequenzen des geänderten Schwellenwertes

- 37% weniger Koloskopien im 2. Halbjahr
- 48% weniger falsch Positive
- 23% niedrigere Karzinomdetektionsrate
- 33% niedrigere Detektionsrate für fortgeschr. Adenome

- Aber: Wäre der Schwellenwert von 47µg/g Stuhl auch im ersten Halbjahr eingesetzt worden, dann wären
 - 132 von 911 (14,5%) Karzinomen und
 - 1.351 von 4.319 (31,3%) fortgeschr. Adenomen nicht detektiert worden

Das niederländische Einladungsverfahren

Altersgruppe 55-75 Jahre



Das deutsche Einladungsverfahren

ab 50
Einladung mit 50, 55, 60 und 65 Jahren
einmaliges Beratungsgespräch

ab 50 bis 54 **ab 55**

Stuhltest jährlich Darmspiegelung
Wiederholung nach 10 Jahren

alternativ

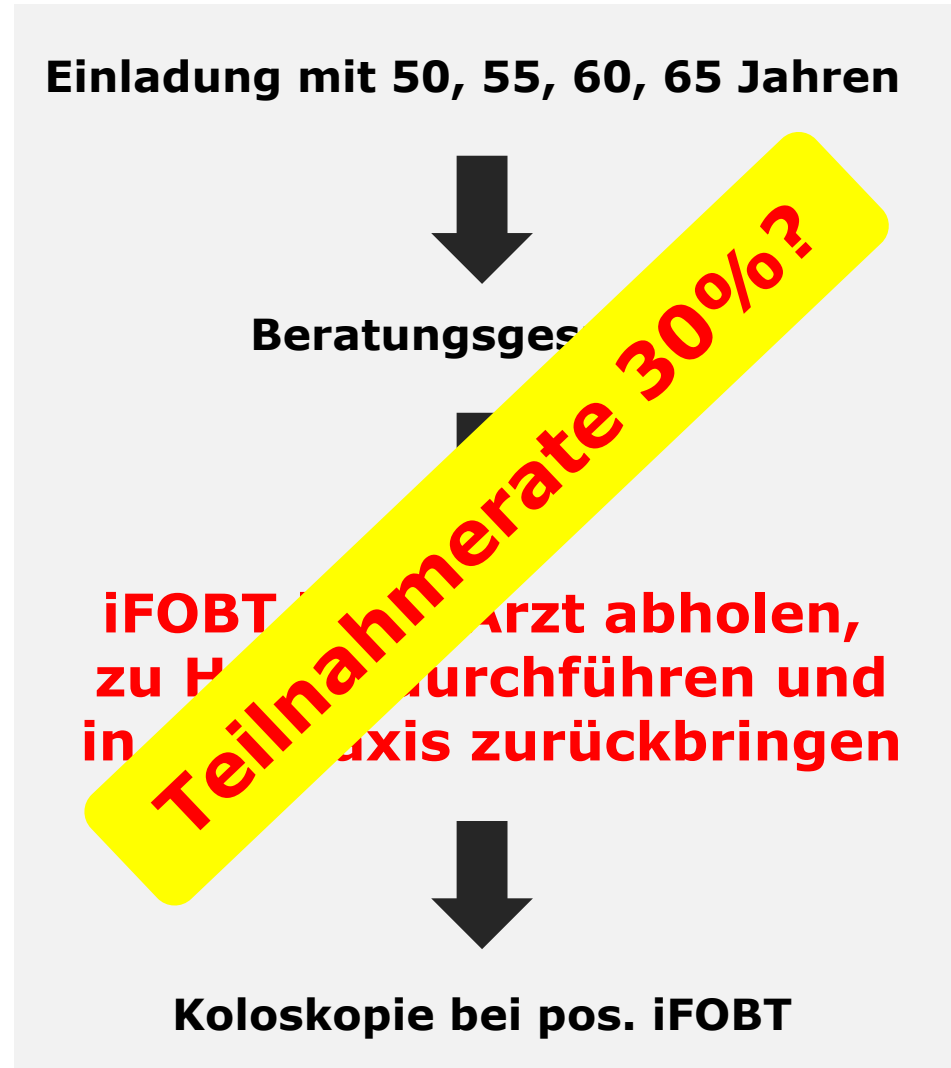
Stuhltest alle 2 Jahre



ab 50
Einladung mit 50, 55, 60 und 65 Jahren
einmaliges Beratungsgespräch

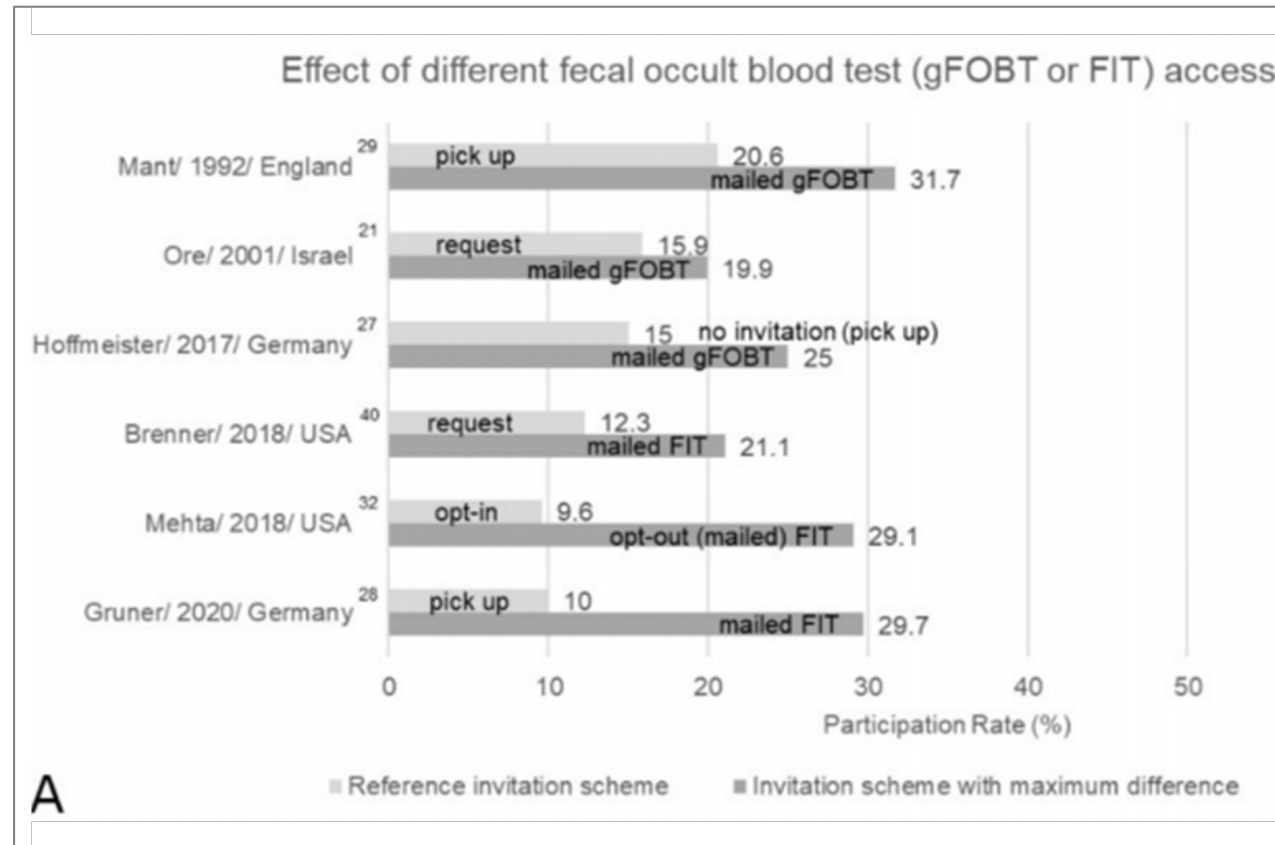
ab 50 **ab 50 bis 54** **ab 55**

Darmspiegelung Wiederholung nach 10 Jahren alternativ Stuhltest jährlich Stuhltest alle 2 Jahre



The Effects of Different Invitation Schemes on the Use of Fecal Occult Blood Tests for Colorectal Cancer Screening: Systematic Review of Randomized Controlled Trials

Laura F. Gruner ^{1,2}, Efrat L. Amitay ¹, Thomas Heisser ^{1,2}, Feng Guo ¹, Tobias Niedermaier ¹, Anton Gies ³, Michael Hoffmeister ¹ and Hermann Brenner ^{1,3,4,*}



**Der iFOBT im Darmkrebs-Screening: Ergebnisse der medizinischen
Laboratorien für das Jahr 2019**

Hersteller	Tests, n	Positiv, n (Schwellenwert)	% (% 2018)	Nicht verwertbar, n	% (% 2018)
Mast Group	1.492.371	170.569 (10 µg/g)	11,4% (10,2 %)	9.246	0,6% (0,7 %)
Sysmex GmbH	554.578	45.714 (17 µg/g)	8,2% (7,9 %)	12.237	2,2% (2,7 %)
Immundiagnostik AG	298.168	22.114 (10 µg/g)	7,4% (7,5 %)	28.030	9,4% (9,0 %)
R-Biopharm AG	218.741	29.141 (6-12 µg/g)	13,3% (17,1 %)¹	6.182	2,8% (3,8 %)
ScheBo Biotech AG	50.687	5.229 (25 µg/g)	10,3% (8,2 %)	1.150	2,3% (2,5 %)
CARE diagnostica					
Care prime	33.272	1691 (6 µg/g)	5,1% (5,1 %)	473	1,4% (1,8%)
immoCare-C	1.016	114 (4 µg/g)	11,2% (1,9 %)	124	12,2% (7,3%)
Orion Diagnostica	11.948	2006 (15 µg/g)	16,8% (13,8 %)	373	3,1% (3,2 %)
Bestbion dx GmbH	1251	126 (10 µg/g)	10,1% (9,5 %)	74	5,9% (6,2 %)
Roche Diagnostics	400	22 (15 µg/g)	5,5% (6,6 %)	10	2,5% (10,5 %)
Eurolyser Diagnostica GmbH	189	43 (4 µg/g)	22,8% (20,3 %)	4	2,1% (2,1 %)
Gesamt	2.662.621	276.769	10,4% (9,8 %)	57.903	2,2% (3,2 %)

Ist ein negativer iFOBT ein negativer iFOBT?

Kumulativer Hb-Gehalt in 1. und 2. iFOBT-Runde	Rate positiver iFOBTs in 3. und 4. Runde	Fortgeschrittene Neoplasien	Karzinome
0,0µg/g Stuhl	7,8%	1,4%	0,17%
≥20µg/g Stuhl	48,4%	25,5%	4,5%

2 Lehren:

- 1) Personen ohne Nachweis von Hb in wiederholten iFOBT Runden können in sukzessiven Runden positiv werden.
- 2) Personen mit Hb-Nachweis im iFOBT in wiederholten Runden haben ein höheres Risiko

iFOBT – überall im Kolon gleich gut?

- Venetien, 123.347 Personen mit 441.647 iFOBTs
- 150 Intervallkarzinome
- Rate Intervallkarzinome:
 - rechtes Kolon: 25%; linkes Kolon: 6%; Rektum: 9,9%

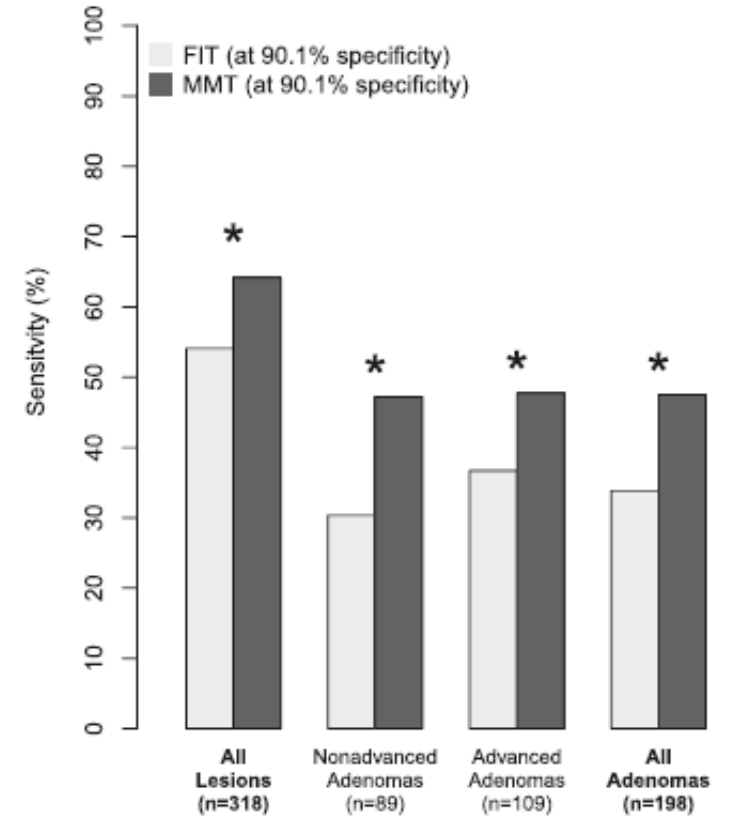
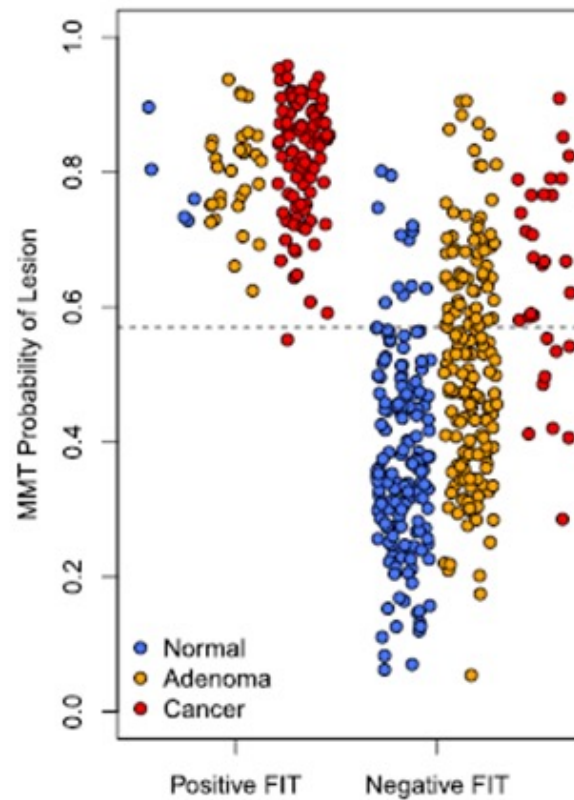
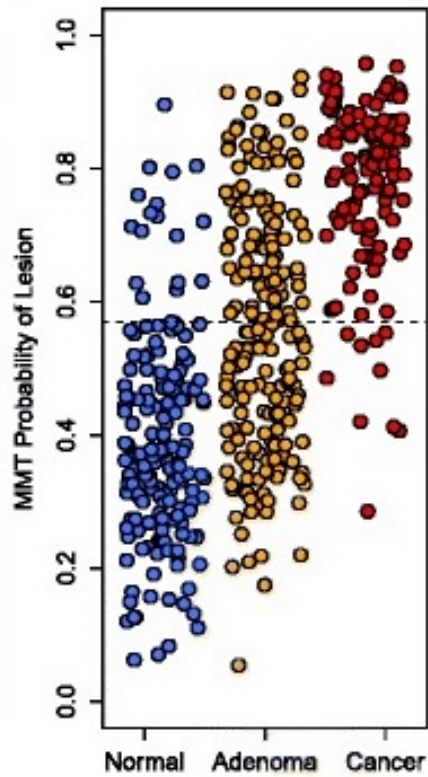
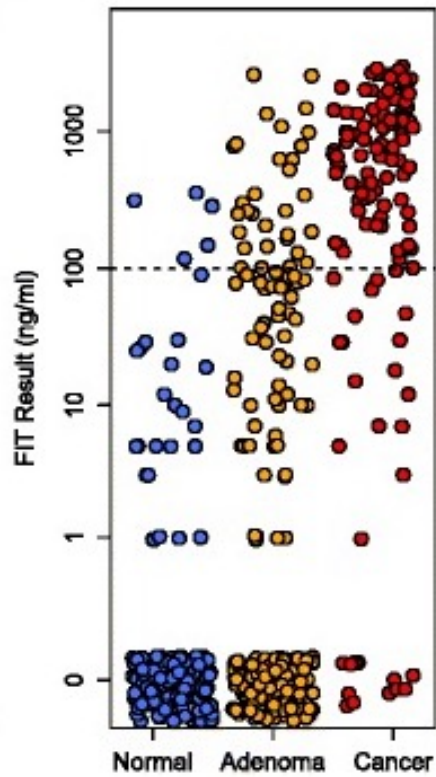
- Taiwan, 5.414.699 Berechtigte für iFOBT alle 2 Jahre
- Teilnahmerate 56% in 1. Runde
- Risikoreduktion für \geq T2 Kolonkarzinom (Erkrankung/Tod)
 - Linkes Kolon 39%/44%
 - Rechtes Kolon 16%/28%

Weiterentwicklung des iFOBT?

Kombination von iFOBT mit Mikrobiomanalyse?

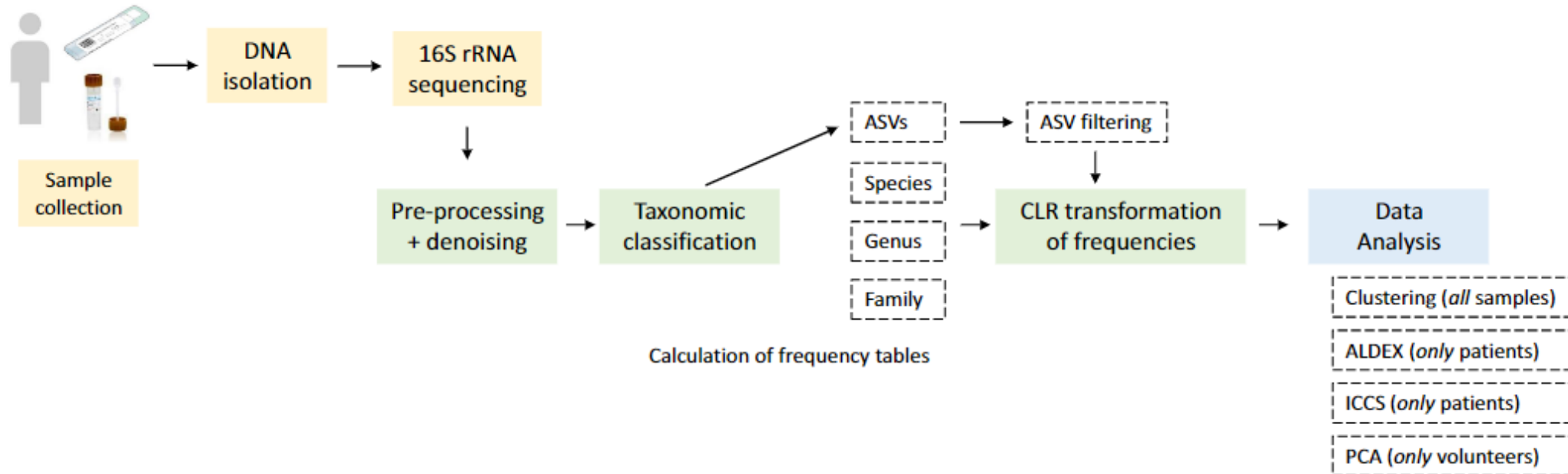
MMT: Multitarget Mikrobiota Test (50mg Stuhl, 16S rRNA Sequenzierung)

iFOBT: OC FIT-CHEK, Analyseautomat

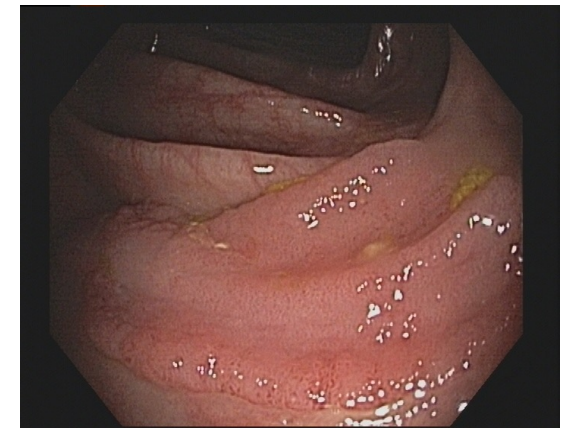
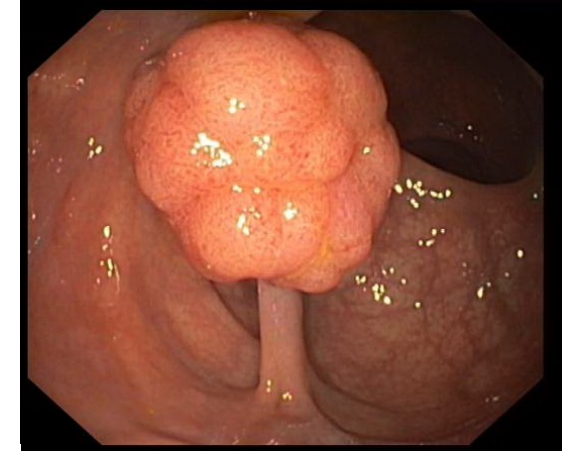
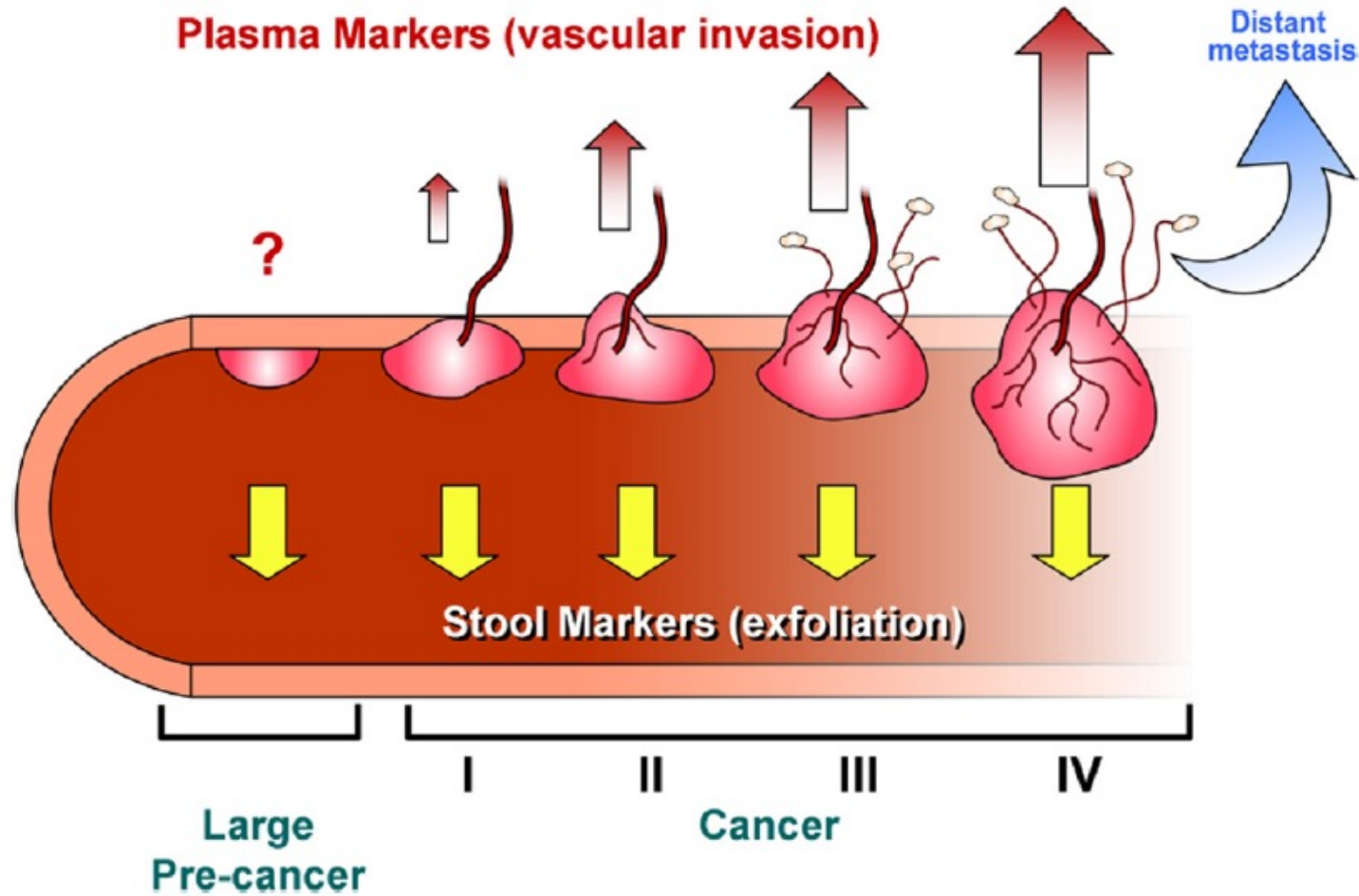


Mikrobiomanalyse aus iFOBT Stuhlröhrchen

Using fecal immunochemical cartridges for gut microbiome analysis within a colorectal cancer screening program



Was ist besser: Blut oder Stuhl?



Multitarget Stool DNA Testing for Colorectal-Cancer Screening

Thomas F. Imperiale, M.D., David F. Ransohoff, M.D., Steven H. Itzkowitz, M.D., Theodore R. Levin, M.D., Philip Lavin, Ph.D., Graham P. Lidgard, Ph.D., David A. Ahlquist, M.D., and Barry M. Berger, M.D.

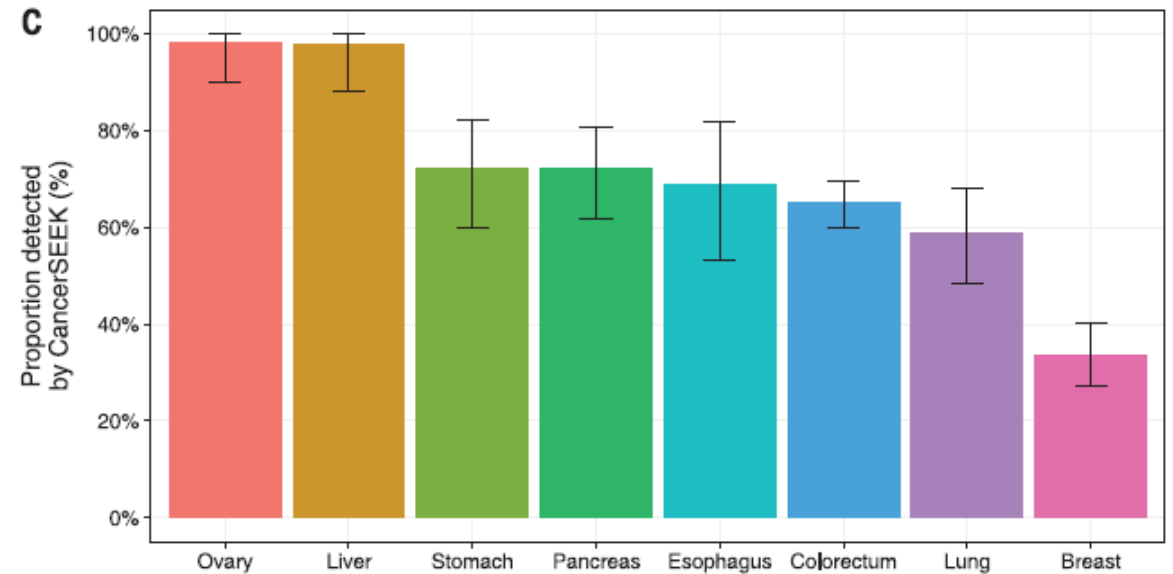
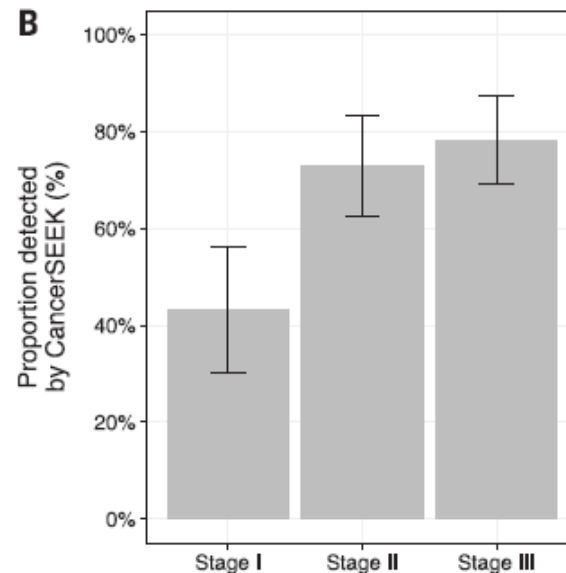
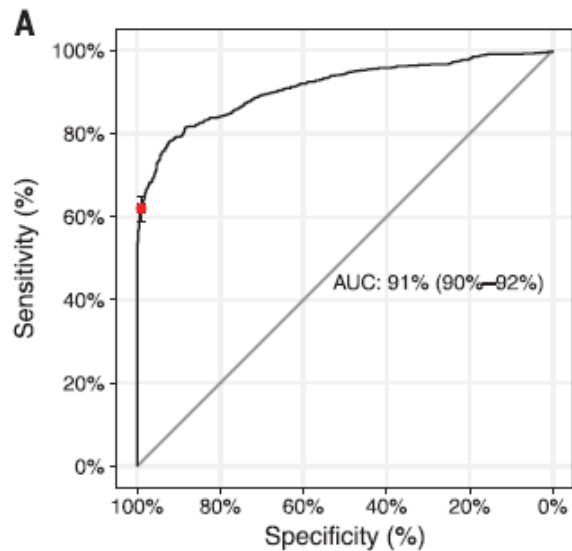
KRAS-Mutation, meth. NDRG4, meth. BMP3, β -actin, Hb

Table 1. Sensitivity and Specificity of the Multitarget Stool DNA Test and the Fecal Immunochemical Test (FIT) for the Most Advanced Findings on Colonoscopy.

Most Advanced Finding	Colonoscopy (N=9989)		Multitarget DNA Test (N=9989)		FIT (N=9989)	
	no.	no.	Positive Results	Sensitivity (95% CI)	Positive Results	Sensitivity (95% CI)
			no.	%	no.	%
Colorectal cancer						
Any	65	60	60	92.3 (83.0–97.5)	48	73.8 (61.5–84.0)
Stage I to III*	60	56	56	93.3 (83.8–98.2)	44	73.3 (60.3–83.9)
Colorectal cancer and high-grade dysplasia	104	87	87	83.7 (75.1–90.2)	66	63.5 (53.5–72.7)
Advanced precancerous lesions†	757	321	321	42.4 (38.9–46.0)	180	23.8 (20.8–27.0)
Nonadvanced adenoma	2893	498	498	17.2 (15.9–18.6)	220	7.6 (6.7–8.6)
				Specificity (95% CI)		Specificity (95% CI)
All nonadvanced adenomas, non-neoplastic findings, and negative results on colonoscopy	9167	1231	1231	86.6 (85.9–87.2)	472	94.9 (94.4–95.3)
Negative results on colonoscopy	4457	455	455	89.8 (88.9–90.7)	162	96.4 (95.8–96.9)

Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test

- 16 Gene
- 41 Protein Marker
- 1.500 Plasma Proben von Patienten mit St. I – III Karzinomen
- 812 Kontrollen



Fazit

iFOBT-Screening wird zum Erfolgsmodell, wenn...

- qualitätsgesicherte Tests verwendet werden
- eine hohe Teilnehmerate durch gute Einladungsverfahren erreicht wird
- bei positivem Test eine Koloskopie folgt
- der Test regelmäßig wiederholt wird