



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Medizinische Fakultät Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Lumineszenz-Immunoassay zum Nachweis von Hämoglobin und Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex im Stuhl als Screening-Methode nach Karzinomen und großen Polypen des Kolorektums**

Autor: Christine Thoms  
Institut / Klinik: Chirurgische Klinik  
Doktorvater: Prof. Dr. Ch. Manegold

Das kolorektale Karzinom ist in Deutschland der zweithäufigste maligne Tumor. Aufgrund seiner überwiegenden Entstehung aus benignen Vorstufen (Adenomen), welche endoskopisch diagnostiziert und entfernt werden können, eignet es sich gut für ein gezieltes Screening mit dem Ziel einer Senkung der Mortalität und Inzidenz. Seit Oktober 2002 wurde daher die präventive Darmspiegelung in das nationale Krebsfrüherkennungsprogramm in Deutschland aufgenommen. Im Rahmen der Krebsvorsorge hat jeder GKV-Versicherte ab dem 55. Lebensjahr die Möglichkeit, sich einer Koloskopie zu unterziehen. Es gibt derzeit kein noninvasives Verfahren, welches eine annähernd gleichwertige diagnostische Wertigkeit aufweist. Die virtuelle Koloskopie könnte die Diagnostik in Zukunft jedoch zunehmend sinnvoll ergänzen. Leider gelang dadurch bisher keine ausreichende Senkung der Inzidenz. Grund hierfür ist vor allem auch die zurückhaltende Einstellung der Bevölkerung hinsichtlich einer Teilnahme an entsprechenden Vorsorgemaßnahmen. So liegt die Beteiligung an Screening-Koloskopien in Deutschland aktuell bei ca. 3 % der Berechtigten pro Jahr.

Entscheidend ist die Detektion von Karzinomen in frühen Stadien, da die Prognose der Erkrankung wesentlich vom Stadium bei Ersterkennung abhängt. Durch eine Früherkennung der kolorektalen Karzinome kann die Gesamtmortalität gesenkt werden.

Essentieller Bestandteil in der Früherkennung kolorektaler Karzinome ist der Okkultblutstuhltest (FOBT), welcher in vielen Ländern für Personen mit durchschnittlichem Darmkrebsrisiko ab dem 50. Lebensjahr empfohlen wird, meistens in Form des herkömmlichen Guajak-Tests (Haemoccult). Die herkömmlichen Verfahren weisen leider keine befriedigende Sensitivität und Spezifität auf. Mit der Entwicklung immunologischer Okkultblutstuhltests stehen nun neue Verfahren zur Verfügung, mit denen Polypen und kolorektale Karzinome zuverlässiger erkannt werden können. Immunologische Stuhlbluttests auf fäkales humanes Hämoglobin weisen im Vergleich zu den herkömmlichen Tests eine höhere Sensitivität bei vergleichbarer bzw. sogar besserer Spezifität auf.

Mit der vorliegenden Arbeit wurde erstmals geprüft, ob die Bestimmung des stabileren Hämoglobin - Haptoglobin - Komplexes in der Diagnostik kolorektaler Neoplasien Vorteile gegenüber der alleinigen Bestimmung von Hämoglobin im Stuhl bietet, welches einer schnelleren Degradation bei der Kolonpassage unterliegt.

Verglichen wurde dabei der Hämoglobintest (LIA) mit einem neu entwickelten immunoluminometrischem Assay (ILMA), welcher dem Nachweis des stabileren Hämoglobin-Haptoglobin-Komplexes im Stuhl dient.

Von unserem Testkollektiv, bestehend aus 621 Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden, wurden jeweils zwei 1 ml-Proben aus einem Stuhl untersucht, bevor sie weiter mittels einer Koloskopie abgeklärt wurden. Dabei unterlagen die Patienten keinen diätetischen Beschränkungen.

Die Sensitivität für das Erkennen kolorektaler Karzinome lag mit der Hämoglobintestung bei 87%. Mit dem Hämoglobin-Haptoglobin-Test lag die Sensitivität bei einem Grenzwert von 1,5 µg/g Stuhl bei

87 %, bei einem Grenzwert von 2,0 µg/g bei 83 % sowie bei einem Grenzwert von 2,5 und 3,0 µg/g Stuhl bei 78%.

Die Sensitivität hinsichtlich der Detektion großer Polypen betrug mit dem Hb-Test 54 %, mit dem Hb-Hap-Test in Abhängigkeit der Grenzwerte 76 % bei 1,5 µg/g, 73 % bei 2,0 und 2,5 µg/g sowie 65 % bei 3,0 µg/g Stuhl. Als optimaler Cutoff-Wert hinsichtlich der Erreichung einer sowohl hohen Sensitivität als auch hohen Spezifität für den Hb-Hap-Test wurde letztlich 2,0 µg/g Stuhl angesetzt. Die Spezifität für den Hämoglobin-Test war mit 99 % signifikant höher als jene des Hämoglobin-Haptoglobin-Tests (96 %) bei einem Grenzwert von 2,0 µg/g Stuhl.

Zusammenfassend zeigte sich, dass die immunologische Testung auf Hb-Hap-Komplex im Stuhl im Vergleich zur Hb-Testung eine vergleichbare Sensitivität für das Erkennen kolorektaler Karzinome sowie eine signifikant höhere Sensitivität im Erkennen adenomatöser Polypen bei jedoch signifikant niedrigerer Spezifität aufweist.

Der positive prädiktive Wert für die Kombinationstestung betrug 33 % für das Vorliegen kolorektaler Neoplasien, also entweder eines Karzinoms oder eines großen Polypen. Der negative prädiktive Wert der Kombinationstestung lag bei 97,3 %.

Die Anwendung des Tests im Hinblick auf eine Darmkrebsprävention muss in entsprechenden Screeningstudien weiter evaluiert werden.

Basierend auf den Resultaten qualitativ hoch stehender randomisierter Studien konnte gezeigt werden, dass bereits der Haemocult-Test mit seinen bekannten und mehrfach erläuterten Nachteilen einen eindeutigen Einfluss auf die darmkrebspezifische Mortalität hat (Senkung um bis zu 30 %). Somit sollte es erst recht möglich sein, mittels Anwendung der hoch entwickelten immunologischen Tests, deren Überlegenheit hinsichtlich Sensitivität und Spezifität mehrfach belegt wurde, die Mortalität des kolorektalen Karzinoms noch weiter zu senken.

Vielversprechende Ergebnisse diesbezüglich bot bereits eine japanische Fall-Kontroll-Studie mit einer Senkung der Mortalität um 60 %.

Unser immunologischer Test auf Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex im Stuhl, ob alleine oder in Kombination mit dem Test auf Hämoglobin angewandt, erfüllt die Kriterien für die Anwendung als Screeningmethode auf kolorektale Karzinome und Polypen und kann diesbezüglich empfohlen werden. Die Bestimmung von fäkalem Hämoglobin bzw. Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex ist zwar kein Bedside-Test, was für ein bevölkerungswieites Screening asymptomatischer Personen auch nicht erforderlich ist, jedoch kann sie in jedem Labor mit Standardausrüstung durchgeführt werden.

Die immunologischen Testverfahren stellen derzeit noch keine vertragsärztliche Leistung im Rahmen der gesetzlichen Krebsvorsorge dar und werden somit von den gesetzlichen Krankenkassen bislang nicht erstattet. Wegen ihrer nachgewiesenen Vorzüge sollte man sie jedoch individuell als Leistung für Selbstzahler/innen als sogenannte IGeL-Leistung (individuelle Gesundheitsleistung) anbieten.