

Fäkale immunochemische Stuhlbluttests im Vergleich: Umbrella Review

Kurzbericht

Im Auftrag des Bundesministeriums für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz

Autorinnen und Autoren:

Heidi Stürzlinger
Richard Pentz
Isabel Soede

Unter Mitarbeit von:

Friederike Windisch

Projektassistenz:

Katharina Kroisz

Die Inhalte dieser Publikation geben den Standpunkt der Autorinnen/Autoren und nicht unbedingt jenen des Auftraggebers wieder.

Zitiervorschlag: Stürzlinger, Heidi; Pentz, Richard; Soede, Isabel (2024): Fäkale immunchemische Stuhlbluttests im Vergleich: Umbrella Review. Gesundheit Österreich, Wien

Zl. P4/31/5114

Eigentümerin, Herausgeberin und Verlegerin: Gesundheit Österreich GmbH,
Stubenring 6, 1010 Wien, Tel. +43 1 515 61, Website: www.goeg.at

Dieser Bericht trägt zur Umsetzung der Agenda 2030, insbesondere zum Nachhaltigkeitsziel (SDG) 3 „Gesundheit und Wohlergehen“ sowie zum Unterziel 3.4, bei.

Wien, im April 2024

Inhalt

Inhalt III

Abbildungen und Tabellen	IV
Abkürzungen.....	V
1 Forschungsfrage.....	1
2 Methodik.....	2
2.1 Systematische Literatursuche, Screening und Datenextraktion	2
2.2 Ergänzende Recherchen	3
3 Fazit.....	4
4 Limitationen	5
5 Ergebnisse im Detail	6
5.1 Studienpool	6
5.2 Untersuchte FIT-Verfahren, eingeschlossene Primärstudien.....	14
5.3 Ergebnisse zur Testgüte.....	18
5.4 Extrahierte Schlussfolgerungen aus den eingeschlossenen Übersichtsarbeiten	21
Literatur	27

Abbildungen und Tabellen

Abbildungen

Abbildung 5.1: Literatursauswahl	7
Abbildung 5.2: Ergebnisse zur Testgüte der untersuchten FITs aus Grobbee 2022 (Cochrane Review), fortgeschrittene Neoplasien (KRK+AA), Cut-off* = 10 µg Hb/g, Referenzstandard Koloskopie	18
Abbildung 5.3: Ergebnisse zur Testgüte der untersuchten FITs aus Grobbee 2022 (Cochrane Review), fortgeschrittene Neoplasien (KRK+AA), Cut-off* = 20 µg Hb/g, Referenzstandard Koloskopie	19
Abbildung 5.4: Ergebnisse zur Testgüte der untersuchten FITs aus Grobbee 2022 (Cochrane Review), KRK, Cut-off* = 10 µg Hb/g, Referenzstandard Koloskopie	19
Abbildung 5.5: Ergebnisse zur Testgüte der untersuchten FITs aus Grobbee 2022 (Cochrane Review), KRK, Cut-off* = 20 µg Hb/g, Referenzstandard Koloskopie	20
Abbildung 5.6: Ergebnisse zur Testgüte der untersuchten FITs aus Grobbee 2022 (Cochrane Review), KRK, Cut-off* = 10 µg Hb/g, Referenzstandard Koloskopie oder Follow-Up	20
Abbildung 5.7: Ergebnisse zur Testgüte der untersuchten FITs aus Grobbee 2022 (Cochrane Review), KRK, Cut-off* = 20 µg Hb/g, Referenzstandard Koloskopie oder Follow-up.....	21

Tabellen

Tabelle 1.1: Fäkale immunchemische Stuhlbluttests im Vergleich – operationalisierte Forschungsfrage	1
Tabelle 2.1: Suchstrategie für die systematische Literatursuche in Medline (EBSCO) am 8. August 2023.....	2
Tabelle 5.1: Charakteristika der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten: Suchzeitraum, Datenbanken und Einschlusskriterien	8
Tabelle 5.2: Charakteristika der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten: Interventionen und Outcomes	12
Tabelle 5.3: In den systematischen Übersichtsarbeiten und den darin eingeschlossenen Primärstudien untersuchte FIT-Verfahren.....	15
Tabelle 5.4: Systematische Übersichtsarbeiten: Untersuchte Produkte (Auswahl) und Anzahl der Primärstudien ab 2010.....	17
Tabelle 5.5: Eingeschlossene systematische Übersichtsarbeiten: Ziele und Schlussfolgerungen	22

Abkürzungen

AA	advanced adenomata / fortgeschrittene Adenome
EUDAMED	European Database on Medical Devices / Europäische Datenbank für Medizinprodukte
FIT	fäkaler immunchemischer Test
g	Gramm
g-FOBT	Guajak-basierter Stuhlbluttest
Hb	Hämoglobin
KRK	kolorektales Karzinom
µg	Mikrogramm

1 Forschungsfrage

Das Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz stellte Anfang 2023 eine Anfrage an die Gesundheit Österreich GmbH (GÖG) hinsichtlich der aktuellen Evidenzlage zur Erkennungsgüte für Krebs oder Krebsvorstufen von fäkalen immunochemischen Stuhlbluttests (FITs) im Vergleich zueinander, auch hinsichtlich einzusetzender Schwellenwerte.

Tabelle 1.1:

Fäkale immunochemische Stuhlbluttests im Vergleich – operationalisierte Forschungsfrage

Population	asymptomatische Erwachsene ab 45 (bis 75) Jahren (Screeningpopulation) mit durchschnittlichem (nicht erhöhtem) Darmkrebsrisiko
Intervention	FIT
Vergleichsintervention	alle anderen FITs, Koloskopie (als Goldstandard)
Outcomes	<p><i>primär:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> » Testgüte: Sensitivität und Spezifität für Krebs oder Krebsvorstufen (ggf. unter Angabe der Schwellenwerte) » Testversagen, Anzahl nicht auswertbarer Tests » (Probleme mit) Test-Handling (auch: Anforderungen an Aufbewahrung) » Adhärenz <p><i>sekundär:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> » Inzidenz von Kolonkarzinomen » kolonkarzinomspezifische Mortalität » Gesamtmortalität » gesundheitsbezogene Lebensqualität » Umwelt und Klima / CO₂-Fußabdruck
Studiendesigns	systematische Übersichtsarbeiten und/oder Metaanalysen über Testgütestudien

FIT = fäkaler immunochemischer Test, CO₂ = Kohlenstoffdioxid

Quelle: GÖG

2 Methodik

2.1 Systematische Literatursuche, Screening und Datenextraktion

Eine systematische Literatursuche wurde am 8. August 2023 über die EBSCO-Suchoberfläche in der Datenbank MEDLINE und in der Cochrane Database of Systematic Reviews durchgeführt. Die Suchstrategie umfasste Schlagwörter und MeSH-Terms zu FITs und zu Testgüteparametern (vgl. Tabelle 2.1). In MEDLINE wurden zusätzlich Filter für systematische Reviews angewendet (MEDLINE-eigener Filter, Wong et al. (2006)). Eine Reviewerin screenete die Resultate nach Titel und Abstract, eine zweite überprüfte die ausgeschlossenen Treffer. Die Volltextselektion erfolgte durch je eine Reviewerin. Eingeschlossen wurden Vollpublikationen, die die Kriterien der operationalisierten Forschungsfrage erfüllten, in englischer oder deutscher Sprache vorlagen und in denen die Produktnamen der in den eingeschlossenen Primärstudien untersuchten FITs ersichtlich waren.

Tabelle 2.1:

Suchstrategie für die systematische Literatursuche in Medline (EBSCO) am 8. August 2023

#	Query	Limiters	Results
S15	S13 OR S14		176
S14	S9 AND S10	Systematic Reviews	103
S13	S11 AND S12		172
S12	"cochrane database of systematic reviews.jn." OR (TI search OR AB search) OR (PT "meta analysis") OR (TI MEDLINE OR AB MEDLINE) OR (TI "systematic review" OR AB "systematic review")		653533
S11	S9 AND S10		4198
S10	S5 OR S6 OR S7 OR S8		3109956
S9	S1 OR S2 OR S3 OR S4		16276
S8	TI ("receiver operat*" OR "ROC curve*" OR sensitiv* OR specificit* OR "predictive value*" OR accura* OR "false positive*" OR "false negative*" OR "miss rate*" OR "error rate*" OR "detection rate*" OR "diagnostic yield*" OR "likelihood ratio*" OR "diagnostic odds ratio*") OR AB ("receiver operat*" OR "ROC curve*" OR sensitiv* OR specificit* OR "predictive value*" OR accura* OR "false positive*" OR "false negative*" OR "miss rate*" OR "error rate*" OR "detection rate*" OR "diagnostic yield*" OR "likelihood ratio*" OR "diagnostic odds ratio*")		2375783
S7	(MH "Reference Values")		164074
S6	(MH "Reproducibility of Results+")		467313
S5	(MH "Sensitivity and Specificity+") OR (MH "Diagnostic Errors+")		744224
S4	TI ifobt OR AB ifobt		169

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 2.1 – Seite 2 von 2

#	Query	Limiters	Results
S3	TI ((f#ecal OR stool) N5 (immunochem* OR immunoassay* OR blood OR globin*)) OR AB ((f#ecal OR stool) N5(immunochem* OR immunoassay* OR blood OR globin*))		12979
S2	TI (occult N3 blood) OR AB (occult N3 blood)		6200
S1	(MH "Occult Blood")		6338

Quelle: GÖG

Jeweils eine Reviewerin extrahierte vorab festgelegte Eckdaten der identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten. Für jede Arbeit wurden dabei die eingeschlossenen Primärstudien und untersuchten FIT-Produkte in einem Raster extrahiert, um Überschneidungen zwischen den Übersichtsarbeiten zu erkennen. Zur Darstellung der Primärstudien-Daten zur Erkennungsgüte der unterschiedlichen FIT-Produkte wurde unter den eingeschlossenen Arbeiten die rezenteste ausgewählt (Cochrane Review Grobbee et al. (2022), letztes Such-Update im September 2021) und eine Reviewerin führte für diese Übersichtsarbeit eine Qualitätsbewertung nach AMSTAR 2 (Shea et al. 2017) durch.¹ Eine systematische Bewertung der Studienqualität der weiteren eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten erfolgte nicht.

2.2 Ergänzende Recherchen

Zu den in den eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten behandelten Tests wurden, soweit auffindbar, die zugehörigen Herstellerfirmen recherchiert und es wurde überprüft, ob es eine aktuelle Website zu dem jeweiligen Produkt gibt bzw. ob das konkrete Produkt auf der Website der Herstellerfirma (noch) genannt wird.

Ergänzend wurde über Recherchen in der EUDAMED-Datenbank (European Database on Medical Devices / Europäische Datenbank für Medizinprodukte) sowie im österreichischen Medizinproduktregister nach Einträgen zu FIT-Tests (bzw. Testzubehör) gesucht, um herauszufinden, welche der Tests am europäischen Markt zugelassen sind (CE-Kennzeichnung). Da die Daten in den Datenbanken nicht vollständig erfasst bzw. abrufbar sind, kann diese Liste keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben. Daher wurde ergänzend auch eine Internetrecherche mithilfe von Firmennamen und/oder Produktnamen der in den Studien enthaltenen FITs und mit dem Schlagwort „CE Certification“ durchgeführt (jeweils Sichtung der ersten 10 Treffer).

1

Zusätzliches Auswahlkriterium war der Bezug auf die komplette Screening-Population. Eine noch rezentere systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2023 (Heer et al. 2023) befasste sich mit der Erkennungsgüte von FITs in einer Subgruppe (Screening-Population im Alter bis 50 Jahre).

3 Fazit

17 systematische Übersichtsarbeiten aus den Jahren 2007 bis 2023 untersuchten die Erkennungsgüte des Screenings mit FITs, teils nur im Vergleich zum Referenzstandard, teils im Vergleich zu g-FOBT oder weiteren Screening-Optionen. Insgesamt **164 Einzelstudien** aus den Jahren 1993 bis 2019 zu **etwa 40 verschiedenen FIT-Produkten** von **knapp 30 verschiedenen Herstellerfirmen** sind in den inkludierten Übersichtsarbeiten eingeschlossen. Etwa zwei Drittel dieser Produkte sind, soweit eruierbar, sowohl CE-zertifiziert als auch aktuell verfügbar bzw. im Einsatz. Mit großem Abstand am häufigsten in Studien untersucht wurde der für kleine und große Labore konzipierte OC-Sensor bzw. Vorgängerprodukte, gefolgt vom Schnelltest OC-Light und dem ebenfalls auf einem entsprechenden Analysegerät im Labor auszuwertenden FOB Gold.

Ein Überblick über die **Erkennungsgüte** einzelner Tests kann dem rezenten Cochrane Review von Grobbee et al. (2022) entnommen werden (siehe Kapitel 5), dargestellt 1) für die Erkennung von kolorektalen Karzinomen (KRK) und 2) für die Erkennung von KRK oder fortgeschrittenen Adenomen (AA). Ein Ranking der Tests nach der Erkennungsgüte ist aufgrund des Trade-Offs zwischen Sensitivität und Spezifität aber nicht ohne weiteres möglich. Um einen geeigneten Test auszuwählen, müssen also zuerst **Mindestkriterien** festgelegt werden. Die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme² in Deutschland beispielsweise gibt unter den Qualitätskriterien für Stuhlbluttests an, dass „mit der Untersuchung von nur einer Stuhlprobe [...] für die Detektion von kolorektalen Karzinomen oder fortgeschrittenen Adenomen eine Sensitivität von mindestens 25 % und eine Spezifität von mindestens 90 % erreicht“ werden muss. Als Beleg wird mindestens eine „aussagekräftige“ Studie gefordert, in der die Koloskopie als Referenzverfahren eingesetzt wurde, auch wird auf quantitative FITs eingeschränkt. Diesen Kriterien würden, soweit anhand der Daten von Grobbee et al. (2022) beurteilbar, die folgenden Tests und Cut-offs entsprechen: OC-Sensor 10 und 20 µg, Ridascreen Haemoglobin 10 µg, FOB Gold 20 µg.

Weitere relevante Outcomes wie Testversagen, Anzahl nicht auswertbarer Tests, Adhärenz oder Anforderungen zu Handling/Aufbewahrung wurden von keinem der eingeschlossenen Reviews systematisch extrahiert bzw. untersucht. Auch Aussagen zu Aspekten der Nachhaltigkeit fanden sich nirgends.

Mögliche weitere Schritte wären: 1) eine Update-Suche nach Primärstudien zum Review von Grobbee et al. – letzteres auch zur Klärung, ob zu den weniger untersuchten Tests aktuelle zusätzliche Studien vorliegen sowie variierende Cut-Off-Werte untersucht wurden, 2) für ausgewählte Tests eine Überprüfung weiterer relevanter Outcomes (wie Anzahl der nicht auswertbaren Tests oder Anforderungen zur Aufbewahrung) auf Primärstudienebene bzw. anhand der Produktspezifikationen.

²

<https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3189/oKFE-RL-2023-05-12-iK-2023-07-07.pdf> [Zugriff am 08.01.2024], hier Kapitel II, Abschnitt D, § 9

4 Limitationen

Dieser Umbrella Review unterliegt mehreren Limitationen:

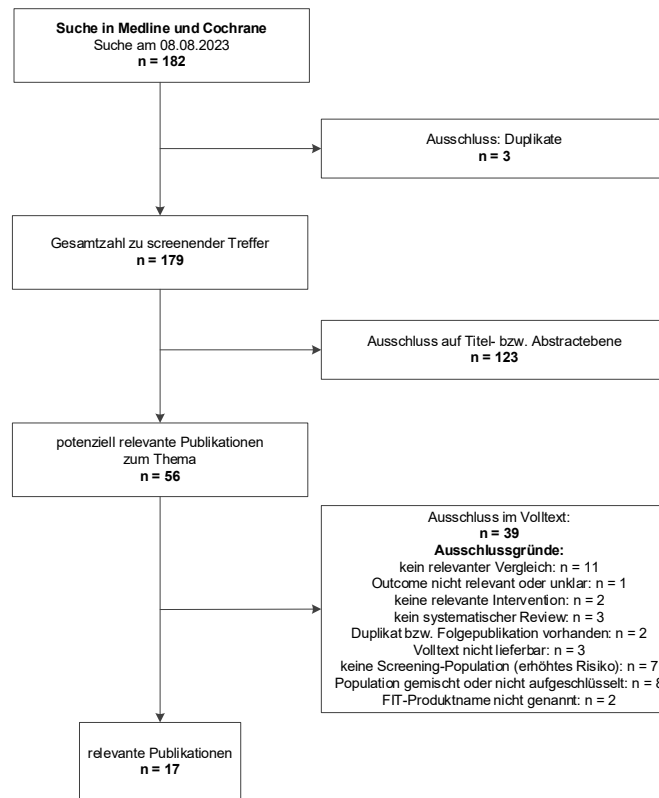
- » Literatur-Screening und Datenextraktion wurden durch nur je eine Reviewerin durchgeführt. Es erfolgte jedoch ein Gegencheck der ausgeschlossenen Treffer durch eine zweite Reviewerin.
- » Auf eine Qualitätsbewertung aller eingeschlossenen Arbeiten wurde verzichtet, da die rezenteste Übersichtsarbeit (unter Ausschluss einer aktuelleren Arbeit, deren Fragestellung sich aber nur auf eine Subgruppe der Screening-Population bezog) nach Bewertung mithilfe des AMSTAR-2-Tools von hoher Qualität war.
- » Auf eine Extraktion sämtlicher Daten zur Erkennungsgüte aus den zugrunde liegenden Primärstudien (getrennt nach Outcome und Cut-off) wurde ebenfalls verzichtet, da dies aufgrund der Menge der Daten und Studien aufwendige Gegenchecks erfordert hätte und in der Aussagekraft ohne eine über alle Ergebnisse hinweg einheitliche Selektion und Qualitätsbewertung der Primärstudien fraglich geblieben wäre.
- » In vielen der eingeschlossenen Übersichtsarbeiten ging es weniger um die Frage des Vergleichs verschiedener FIT-Produkte untereinander, sondern eher um einen Vergleich verschiedener Screening-Optionen, etwa FIT versus g-FOBT. Fast alle Arbeiten beschränkten sich auf den Outcome Erkennungsgüte von Krebs oder Krebsvorstufen.

5 Ergebnisse im Detail

5.1 Studienpool

Es wurden 17 systematische Übersichtsarbeiten eingeschlossen (vgl. Abbildung 5.1), publiziert zwischen den Jahren 2007 und 2023. Deren Fokus lag allerdings nur teilweise auf der Frage des Vergleichs verschiedener FIT-Verfahren untereinander. Bei einigen ging es primär um den Vergleich von FITs versus Guajak-basierte Tests (g-FOBT) oder generell um den Vergleich verschiedener Screening-Optionen (darunter FIT). Alle Studien beziehen sich (entweder ausschließlich oder als Subgruppe) auf eine typische Screening-Population, teils mit einer zusätzlichen Altersbeschränkung (z. B. über 40 Jahre). Eine Studie untersucht die Erkennungsgüte von FIT explizit in einer jüngeren Population (unter 50 Jahre) (Heer et al. 2023). In Tabelle 1.1 und Tabelle 5.2 finden sich die Charakteristika der 18 Übersichtsarbeiten, die Reihenfolge der Arbeiten in den Tabellen entspricht der Aktualität der in der jeweiligen Arbeit durchgeführten Literatursuche.

Abbildung 5.1:
Literatursauswahl



Quelle: GÖG

Tabelle 5.1:

Charakteristika der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten: Suchzeitraum, Datenbanken und Einschlusskriterien

Autor:in Jahr	Datum Literatursuche	Datenbanken Literatursuche ¹	Einschlusskriterien ¹ (zum verwendeten Referenztest siehe Tabelle 5.2)
Heer et al. (2023)	12/2022	Medline, Pubmed	<ul style="list-style-type: none"> » English language » participants under 50 years of age » outcome measure CRC, advanced adenoma, or advanced neoplasia » performance characteristics (sensitivity, or specificity) of the FIT or prevalence of positive and negative results Excluded: <ul style="list-style-type: none"> » commentary, review, editorial, or conference abstract » published prior to 1990
Grobbee et al. (2022)	5/2019, 9/2021	Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, Embase, Biosis, Science Citation Index Expanded, Google Scholar	<ul style="list-style-type: none"> » any language » asymptomatic average-risk individuals aged 40 years and above » target conditions CRC and AN » test accuracy studies Excluded: <ul style="list-style-type: none"> » case-control studies
Pickhardt et al. (2021)	1/2020	Medline, Google Scholar	<ul style="list-style-type: none"> » English language » asymptomatic adults Excluded: <ul style="list-style-type: none"> » case-control studies » review articles, position papers, editorials, commentaries, and book chapters » studies in which the patient population was not clearly described, in which there were inconsistencies, or in which reported data were incomplete for our purposes » studies based on datasets that were artificially enriched with positive cases
Meklin et al. (2020)	1/2020	Medline, Embase, Cochrane Library, Web of Science	<ul style="list-style-type: none"> » English language » specific diagnostic information was provided in detail to enable derivation of true positive, false-positive, false-negative and true negative numbers, or these diagnosis-related indicators were directly accessed Excluded: <ul style="list-style-type: none"> » conference abstracts without full texts

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 5.1 – Seite 2 von 4

Autor:in Jahr	Datum Literatursuche	Datenbanken Literatursuche ¹	Einschlusskriterien ¹ (zum verwendeten Referenztest siehe Tabelle 5.2)
Niedermaier et al. (2020)	6/2019	PubMed, Web of Science, Embase, Google Scholar, Cochrane Library	<ul style="list-style-type: none"> » English language » studies had to report on the sensitivity and specificity of FIT for CRC detection » sensitivities or sufficient information to calculate them had to be provided according to at least one distinct cancer stage (preferably stages I-IV separately)
Lin et al. (2021)	4/2019, 3/2021	Medline, PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials	<ul style="list-style-type: none"> » English language » asymptomatic screening populations of individuals 40 years or older who were either at average risk for CRC or not selected for inclusion based on CRC risk factors » test accuracy studies
Zhong et al. (2020)	12/2018	PubMed, Embase, National Health Services Economic Evaluation Database	<ul style="list-style-type: none"> » individuals at average risk for colorectal cancer » the efficacy outcome of interest was the detection rate of any adenoma, advanced adenoma, CRC, or advanced neoplasia » randomized controlled trials comparing annual or biennial FIT with one-time colonoscopy or model based cost-effectiveness studies comparing annual or biennial FIT with 10-yearly colonoscopy
Imperiale et al. (2019)	10/2018	Medline, PubMed, Embase, Cochrane Library	<ul style="list-style-type: none"> » English language » asymptomatic average-risk adults » prospective or retrospective observational studies that evaluated FIT sensitivity and specificity for colonoscopy findings
Stonestreet et al. (2019)	9/2018	Medline	<ul style="list-style-type: none"> » English language » adults over the age of 16 » assessment of accuracy of FIT to detect CRC » reporting of true positive, false positive, true negative, false negative results or if they were able to be calculated from published data or provided by the authors upon contacting them » studies published after 1st of January 2007 <p>Excluded:</p> <ul style="list-style-type: none"> » studies conducted in nonhuman subjects » studies conducted on patients with established gastrointestinal diseases » studies in which we were unable to locate, calculate or obtain from the author true positive, false positive, true negative, false negative results

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 5.1 – Seite 3 von 4

Autor:in Jahr	Datum Literatursuche	Datenbanken Literatursuche ¹	Einschlusskriterien ¹ (zum verwendeten Referenztest siehe Tabelle 5.2)
Selby et al. (2019)	5/2018	Medline, Embase	<ul style="list-style-type: none"> » asymptomatic screening participants with a mean age of ≥ 40 years » reported data for the calculation of the absolute numbers of true-positive, false negative, true-negative, and false-positive observations at ≥ 1 FIT positivity thresholds » randomized trial or cohort study » studies of quantitative FIT <p>Excluded:</p> <ul style="list-style-type: none"> » studies of qualitative FIT
Gies et al. (2018)	7/2017	PubMed, Web of Science	<ul style="list-style-type: none"> » average-risk population » sensitivities and specificities reported » quantitative FIT » fecal samples had to be collected before starting the bowel lavage for colonoscopy
Lin et al. (2016)	12/2014, 2/2016	Medline, PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials	<ul style="list-style-type: none"> » fair- and good-quality English-language studies » asymptomatic screening populations of individuals who were 40 years or older, either at average risk for CRC or not selected for inclusion based on CRC risk factors » diagnostic accuracy studies <p>Excluded:</p> <ul style="list-style-type: none"> » studies with high risk of bias generally excluded » studies without an adequate representation of a full spectrum of patients (spectrum bias), such as case-control studies
Launois et al. (2014)	12/2013	PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials	<ul style="list-style-type: none"> » study patients were 40 years of age or older (studies that included participants younger than 40 years of age were only included in the meta-analysis if the mean age of the included population was over 40 years) with an average risk of CRC and without having undergone any CRC screening over the last 6 months » findings presented enabled the calculation of true positives (TPs), true negatives (TNs), false positives (FPs), and false negatives (FNs) » study followed either a single-gate or a two-gate design » screening intervention included either nonrehydrated Hemoccult, Magstream, or OC-Sensor

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 5.1 – Seite 4 von 4

Autor:in Jahr	Datum Literatursuche	Datenbanken Literatursuche ¹	Einschlusskriterien ¹ (zum verwendeten Referenztest siehe Tabelle 5.2)
Lee et al. (2014)	8/2013	Medline, Embase, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials	<ul style="list-style-type: none"> » English language » adult participants who were asymptomatic and older than 18 years with a mean age greater than 40 years » evaluated the diagnostic accuracy of FITs for CRC » reported absolute numbers of true-positive, false-negative, true-negative, and false-positive observations, or if these same variables could be obtained from personal communication » randomized trial or cohort study design <p>Excluded:</p> <ul style="list-style-type: none"> » conference abstracts and case-control studies » studies reporting test performance estimates for detection of adenomas only
Haug et al. (2011)	3/2010	Medline	<ul style="list-style-type: none"> » studies in which cases were recruited retrospectively („diagnostic case control studies“) » abstract publications » number of cases too small to allow stratification by anatomical side
Zhu et al. (2010)	8/2009	PubMed, Embase, Science Citation Index, Cochrane Controlled Trials Register, Chinese Biomedical Database	<ul style="list-style-type: none"> » English or Chinese language » adult patients » randomized controlled trials or diagnostic cohort trials <p>Excluded:</p> <ul style="list-style-type: none"> » studies including patients with visible rectal bleeding, hematuria, menstruation, history of colonic cancer, history of colorectal surgery or a positive family history of CRC
Burch et al. (2007)	3/2007	Medline, Embase	<ul style="list-style-type: none"> » diagnostic cohort studies » average-risk adult population » sufficient data to construct a 2x2 table » diagnostic case-control studies (whether or not the reference standard used to verify disease status was reported) » data from the screened arm of effectiveness trials if they reported the use of a reference standard after both a positive and negative FOBT, and had a dropout rate less than 15% <p>Excluded:</p> <ul style="list-style-type: none"> » studies evaluating flushable FOBTs, stool DNA markers, or tests for albumin or calprotectin

¹ Die Formulierungen wurden ggf. angeordnet, aber unübersetzt als wörtliche Zitate übernommen.

AN = advanced neoplasia / fortgeschrittene Neoplasien, CRC = colorectal cancer / kolorektales Karzinom, DNA = Desoxyribonukleinsäure, FIT = fäkaler immunchemischer Test, FOBT = fecal occult blood test / Test auf okkultes Blut im Stuhl

Quelle: GÖG

Tabelle 5.2:
Charakteristika der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten: Interventionen und Outcomes

Autor:in Jahr	Testgüte-Outcomes (KRK) ¹	Testgüte-Outcomes (AA) ²	Weitere Outcomes	Indextest(s)	Referenztest
Heer et al. (2023)	ja	ja	nein	FIT	keine Einschränkung
Grobbee et al. (2022)	ja	ja	nein	FIT, g-FOBT	Koloskopie / Follow-up
Pickhardt et al. (2021)	ja	ja	nein	FIT, DNA-basierte Tests, Koloskopie	Koloskopie
Meklin et al. (2020)	ja	nein	nein	FIT, g-FOBT	Koloskopie
Niedermaier et al. (2020)	ja	nein	nein	FIT	Koloskopie
Lin et al. (2021)	ja	ja	nein	FIT, g-FOBT, Sigmoidoskopie, Computertomografie-Koloskopie, DNA-basierte Tests, methylated SEPTIN9 DNA	Koloskopie
Zhong et al. (2020)	ja	ja	ja (HrQoL, Kosteneffektivität)	FIT vs. Koloskopie (nur RCTs eingeschlossen)	Koloskopie bei positivem FIT
Imperiale et al. (2019)	ja	ja	nein	FIT	Koloskopie
Stonestreet et al. (2019)	ja	ja	nein	FIT	Koloskopie
Selby et al. (2019)	ja	nein	nein	FIT	Koloskopie / Follow-up
Gies et al. (2018)	ja	ja	nein	FIT	Koloskopie
Lin et al. (2016)	ja	ja	nein	FIT, g-FOBT, Sigmoidoskopie, Computertomografie-Koloskopie, DNA-basierte Tests, methylated SEPT9 DNA, blood screening test	Koloskopie / Follow-up

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 5.2

Autor:in Jahr	Testgüte-Outcomes (KRK) ¹	Testgüte-Outcomes (AA) ²	Weitere Outcomes	Indextest(s)	Referenztest
Launois et al. (2014)	ja	ja	nein	FIT, g-FOBT	Koloskopie / Follow-up / Sigmoidoskopie
Lee et al. (2014)	ja	nein	nein	FIT	Koloskopie / Follow-up
Haug et al. (2011)	ja	ja	nein	FIT, g-FOBT	Koloskopie
Zhu et al. (2010)	ja	ja	nein	FIT, g-FOBT	Koloskopie
Burch et al. (2007)	ja	ja	nein	FIT, g-FOBT	keine Einschränkung

1 zumindest Outcomes zu Sensitivität und Spezifität bezüglich der Erkennung von KRK
 2 zumindest Outcomes zu Sensitivität und Spezifität bezüglich der Erkennung von AA

AA = fortgeschrittene Adenome (advanced adenomata), DNA = Desoxyribonukleinsäure, FIT = fäkaler immunochemischer Test, g-FOBT = Guajak-basierter Stuhltest, HrQoL = gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health related Quality of Life), KRK = kolorektales Karzinom

Quelle: GÖG

5.2 Untersuchte FIT-Verfahren, eingeschlossene Primärstudien

Insgesamt sind in den 17 systematischen Übersichtsarbeiten 164 verschiedene Primärstudien aus den Jahren 1993 bis 2019 eingeschlossen, die – soweit eruierbar – 40 verschiedene Produkte von etwa 30 verschiedenen Herstellern untersuchen. Tabelle 5.3 zeigt die in den Studien untersuchten FIT-Verfahren. Teilweise handelt es sich dabei um ältere und neuere Versionen (oder eventuell auch nur verschiedene Bezeichnungen) desselben Produkt(typ)s. Nicht immer sind die Produktbezeichnungen eindeutig einer bestimmten Version zuzuordnen. Zumindest ein Viertel der untersuchten Produkte dürfte aktuell nicht mehr auf dem Markt erhältlich sein. Bei den Verfahren handelt es sich teilweise um Schnelltests, teilweise um Teststreifen/-reagenzien etc., die einer Auswertung auf einem Analysegerät bedürfen. Der Produktname bezieht sich dann häufig auch auf das Gerät. Etwa drei Viertel der Produkte dürften entsprechend den Ergebnissen unserer Recherche ein CE-Kennzeichen haben (vgl. Tabelle 5.3).

Die eingeschlossenen Primärstudien verglichen FIT entweder durchgängig mit dem als Goldstandard geltenden Referenztest Koloskopie oder setzten bei negativem FIT-Ergebnis stattdessen ein Follow-up-Monitoring als Referenzstandard ein. Nur ein sehr kleiner Teil der Primärstudien setzte innerhalb der Studie mehrere verschiedene FIT-Verfahren im direkten Vergleich ein. Tabelle 5.4 zeigt die in den systematischen Übersichtsarbeiten behandelten Produkte mit der Anzahl der jeweils identifizierten Primärstudien. Dabei sind lediglich die laut Tabelle 5.3 aktuell verfügbaren, CE-zertifizierten Produkte oder Produktgruppen enthalten und ausschließlich ab 2010 publizierte Primärstudien³ (und Übersichtsarbeiten).

Die mit Abstand am meisten untersuchten FIT-Verfahren sind OC-Sensor und OC-Light der japanischen Firma Eiken Chemical. „OC-Light™ S FIT“ (2015) ist ein qualitativer Schnelltest (Cut-off-Wert: 10 µg hHb/g) für die Anwendung durch Gesundheitsdienstleister:innen⁴. „OC-Sensor FIT“ ist ein quantitativer Test, bei dem die Stuhlproben in einem Analysegerät automatisiert ausgewertet werden. Das erste dieser Geräte kam 1987 auf den Markt („OC Hemodia“), die beiden jüngsten Geräte der Serie sind „OC-Sensor Pledia“ (2014, für große Labore) und OC-Sensor Ceres“ (2022, für kleine Labore)⁵. Am zweithäufigsten untersucht ist der „FOB GOLD“⁶ der italienischen Firma Sentinel Diagnostics, ebenfalls ein quantitativer Test, der 2004 auf den Markt gekommen ist, mit

3

118 der 164 Studien wurden nach 2009 publiziert. Der Cut-off „ab 2010“ für Tabelle 5.4 wurde (lediglich) aus Gründen einer übersichtlicheren Darstellung gewählt, da die Wahrscheinlichkeit bei den älteren Studien als gering anzusehen ist, dass sie sich auf Testversionen beziehen, die aktuell noch verfügbar sind.

4

https://www.eiken.co.jp/uploads/IFU/341760A-C_en_20220526.pdf [Zugriff am 19.01.2024]

5

<https://www.eiken.co.jp/en/products/fit> [Zugriff am 19.01.2024]

6

<https://www.sentinel diagnostics.com/fit-line/fob-gold-line/fob-gold> bzw. <https://www.sentinel diagnostics.com/wp-content/uploads/download/FOBGold-1.pdf> [Zugriff am 19.01.2024]

weiter entwickelten Versionen 2010 und 2011⁷. Die Proben können auf verschiedenen Analysegeräten der Firma, z. B. „SENTiFOB®“⁸, ausgewertet werden.

Quantitative Tests bieten gegenüber qualitativen Tests die Möglichkeit, den Cut-off-Wert selbst zu bestimmen, der nicht nur Einfluss auf die Erkennungsgüte (Sensitivität versus Spezifität) hat, sondern auch auf die nachfolgend benötigten Koloskopie-Kapazitäten. Sind wenige große Labore für die Auswertung der Stuhltestproben geplant, können bei quantitativen Tests außerdem große Analysegeräte mit hohem Durchsatz zum Einsatz kommen. Relevant ist neben diesen Faktoren potenziell auch die Anzahl der Stuhlproben pro Test. Nicht zuletzt sind Nachhaltigkeitsaspekte wichtig (Verpackung, Abfallmenge etc.).

Tabelle 5.3:

In den systematischen Übersichtsarbeiten und den darin eingeschlossenen Primärstudien untersuchte FIT-Verfahren

Firma ¹	Produktname(n) ¹	CE-Zertifizierung ²
Abott / Abon Biopharm	ABON Biopharm	x
Acon Laboratories	ACON Fecal Occult Blood Test	x
Aidan	QuikRead go iFOBT	x
Alere/AlfresaPharma	NS-Plus* [aktuelles Produkt: NS-Prime]	x
Alfa Scientific Designs	Instant View plus immunochemical Fecal Occult Blood Test	x
Beckman Coulter	<i>FlexSure OBT, HemeSelect, Hemeselect/Immudia-Hem Sp</i>	unklar
Biohit HealthCare	ColonView Hb/VR, ColonView Hb/Hp/VR, ColonView Hb/Hp/AR	x
Biomerieux	Bionexia Hb*, Bionexia Hb-Hp*	x
Bio Nuclear Diagnostics	Hemosure	unklar
CARE diagnostica	Hemo Techt NS-Plus C System, immoCARE-C	x
Eiken Chemical	<i>OC Hemodia, OC-Hemodia, OC Hemocatch S, OC-(Sensor) Micro, OC-Sensor (Diana), OC-Sensor</i>	x
Polymedco / Eiken	OC-Light, OC Fit-Chek*	x
Enterix	InSure	x
Eurolyser	Eurolyser FOB-Test	x

Fortsetzung nächste Seite

7

<https://www.sentinel diagnostics.com/history> [Zugriff am 19.01.2024]

8

<https://www.sentinel diagnostics.com/wp-content/uploads/SENTiFOB-brochure.pdf> [Zugriff am 19.01.2024]

Fortsetzung Tabelle 5.3

Firma ¹	Produktname(n) ¹	CE-Zertifizierung ²
fujirebio	Magstream*	unklar
Gentaur Europe BVBA	SD Bioline FOB	x
Immundiagnostik	Hb ELISA Immunodiagnostik, QuantOn Hem	x
Inverness Medical / Alere	Alere Clearview*, Inverness Clearview*	unklar
KyowaMedex / Kyowa Kirin / Minaris Medical	HM-Jack*, HM-JACKarc	x
Nihon Pharmaceutical	Monohaem*	unklar
Preventis	PreventID-CC	x
Quidel	Quickvue iFOB	unklar
R-Biopharm AG	Ridascreen Haemo-/Haptoglobin, Ridascreen Haemoglobin	x
Sentinel Diagnostics	FOB Gold	x
ulti med	FOB advanced	x
unklar	Iatro Hemcheck*	unklar
unklar	!!Inform*	unklar

¹ Firmen- und Produktnamen waren nicht immer eindeutig zu eruieren bzw. einander zuzuordnen.

² x: CE-Kennzeichnung liegt für das Produkt oder eines/mehrere der Produkte, soweit eruierbar, vor.

kursiv: Produkt ist nach Angaben in identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten nicht mehr auf dem Markt erhältlich.

*: vermutlich älteres Produkt / Vorgängerprodukt, auf der Firmenwebsite nicht auffindbar

Quelle: GÖG

Tabelle 5.4:

Systematische Übersichtsarbeiten: Untersuchte Produkte (Auswahl) und Anzahl der Primärstudien ab 2010

Übersichtsarbeiten	Gesamt	Grobee 2022	Pickhardt 2021	Meklin 2020	Niedermaier 2020	Lin 2021	Zhong 2020	Imperiale 2019	Stonestreet 2019	Selby 2019	Gies 2018	Lin 2016	Launois 2014	Lee 2014	Haug 2011
Primärstudien															
ABON Biopharm	1	1						1							
ACON Fecal Occult Blood Test	1	1													
ColonView Hb/VR, ColonView Hb/Hp/VR, ColonView Hb/Hp/AR	2			2											
Eurolyser FOB Test	1									1					
FOB advanced	1							1				1			
FOB Gold	13	2	9		1			2		2	1				
Hb ELISA Immunodiagnostik, QuantOn Hem	1									1					
Hemo Techt NS-Plus C System, immoCARE-C	6	1		1				1		3		2			
HM-Jack, HM-JACKarc	3	2	3												
Instant View plus immunochemical Fecal Occult Blood Test	0														
InSure	4		3					1	1						
NS-Plus	1		1												
OC-Light, OC Fit-Chek	16	6	12	2	3	2		6	3	4	1	3	1	3	
OC-(Sensor) Micro, OC-Sensor Diana, OC-Sensor	67	22	44	7	4	8	4	12	4	19	12	4	5	3	1
PreventID-CC	1			1				1				1			
QuikRead go iFOBT	1									1					
Ridascreen Haemo-/Haptoglobin, Ridascreen Haemoglobin	6	1	1					3	1	2	4	2		1	
SD Bioline FOB	1	1	1					1							

Quelle: CÖG

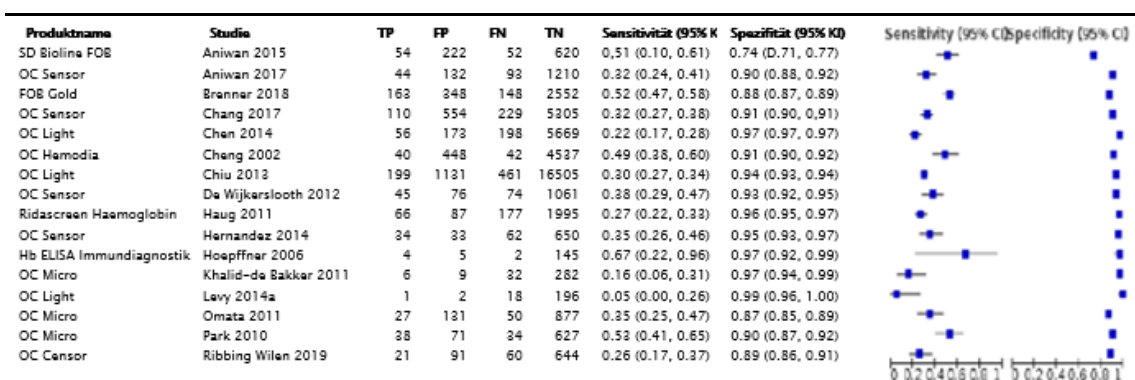
5.3 Ergebnisse zur Testgüte

Die rezenteste systematische Übersichtsarbeit ist ein Cochrane Review aus dem Jahr 2022 (Grobbee et al. 2022), der 48 Primärstudien zu neun verschiedenen FIT-Verfahren eingeschlossen hat (weitere 13 in anderen systematischen Übersichtsarbeiten eingeschlossene Primärstudien wurden unter Angabe eines Ausschlussgrundes ausgeschlossen). Die Qualitätsbewertung für diese Übersichtsarbeit ergab keine gravierenden Mängel.⁹

In **Abbildung 5.2 bis Abbildung 5.5** finden sich die Ergebnisse dieses Reviews zur Sensitivität und Spezifität verschiedener FIT-Verfahren von jenen Primärstudien, die **ausschließlich den Referenzstandard Koloskopie** verwendet haben. Die Darstellung erfolgt getrennt nach der Erkennung von entweder fortgeschrittenen Neoplasien (KRK + AA) oder nur von KRK und getrennt nach den beiden Cut-offs 10 µg Hb/g und 20 µg Hb/g. Bezüglich der Anzahl der Stuhlproben gibt das Autorenteam an, dass aufgrund zu geringer Heterogenität (nur drei Studien setzten mehr als eine Stuhlprobe ein) keine Heterogenitätsanalyse durchgeführt worden war.

Abbildung 5.2:

Ergebnisse zur Testgüte der untersuchten FITs aus Grobbee 2022 (Cochrane Review), fortgeschrittene Neoplasien (KRK+AA), Cut-off* = 10 µg Hb/g, Referenzstandard Koloskopie



AA = advanced adenoma / fortgeschrittene Adenome, g = Gramm, Hb = Hämoglobin, KRK = kolorektales Karzinom, µg = Mikrogramm

* Die Abbildung enthält nur Primärstudien, die den Cut-off aufgeschlüsselt haben.

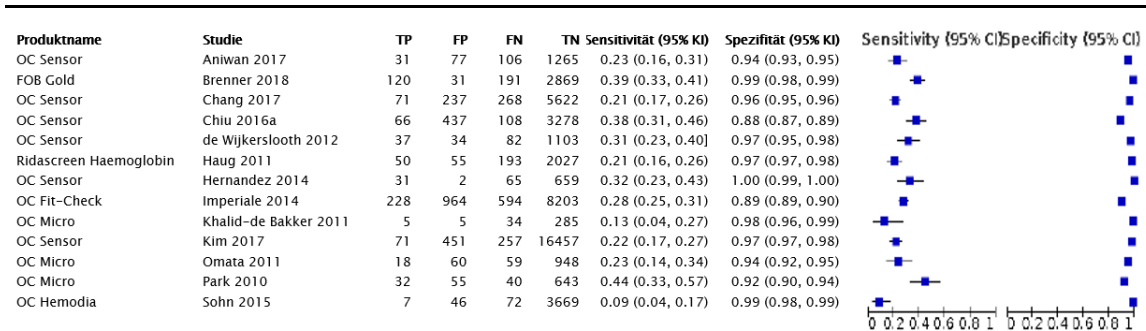
Quellen: Grobbee et al. (2022), Darstellung GÖG

9

Der wichtigste Mangel war, dass die Finanzierungsquellen der eingeschlossenen Primärstudien (AMSTAR 2, Frage 10) nicht dargestellt wurden und dass etwas unklar blieb, ob dies vom Autorenteam extrahiert und überprüft worden war.

Abbildung 5.3:

Ergebnisse zur Testgüte der untersuchten FITs aus Grobbee 2022 (Cochrane Review), fortgeschrittene Neoplasien (KRK+AA), Cut-off* = 20 µg Hb/g, Referenzstandard Koloskopie



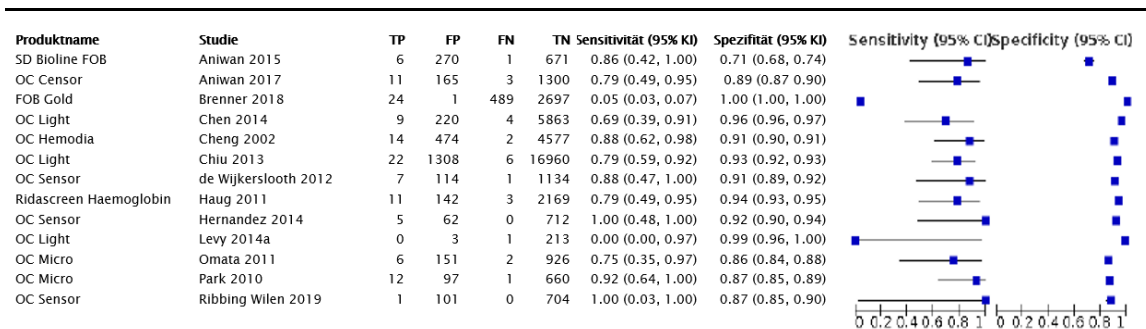
AA = advanced adenomata / fortgeschrittene Adenome, g = Gramm, Hb = Hämoglobin, KRK = kolorektales Karzinom, µg = Mikrogramm

* Die Abbildung enthält nur Primärstudien, die den Cut-off aufgeschlüsselt haben.

Quellen: Grobbee et al. (2022), Darstellung GÖG

Abbildung 5.4:

Ergebnisse zur Testgüte der untersuchten FITs aus Grobbee 2022 (Cochrane Review), KRK, Cut-off* = 10 µg Hb/g, Referenzstandard Koloskopie



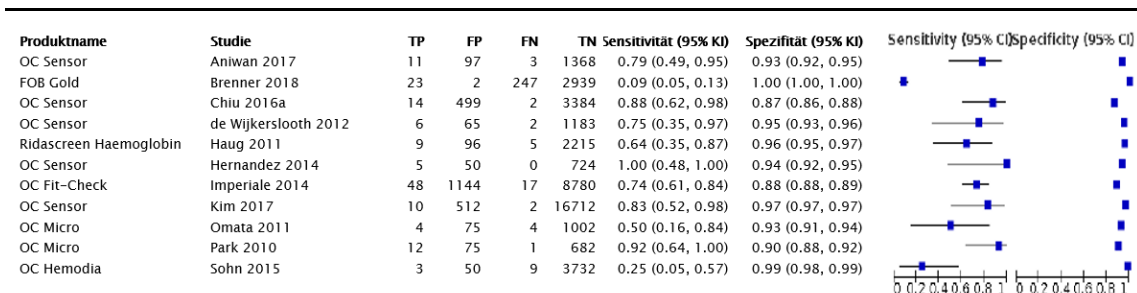
AA = advanced adenomata / fortgeschrittene Adenome, g = Gramm, Hb = Hämoglobin, KRK = kolorektales Karzinom, µg = Mikrogramm

* Die Abbildung enthält nur Primärstudien, die den Cut-off aufgeschlüsselt haben.

Quellen: Grobbee et al. (2022), Darstellung GÖG

Abbildung 5.5:

Ergebnisse zur Testgüte der untersuchten FITs aus Grobbee 2022 (Cochrane Review), KRK, Cut-off* = 20 µg Hb/g, Referenzstandard Koloskopie



AA = advanced adenomata / fortgeschrittene Adenome, g = Gramm, Hb = Hämoglobin, KRK = kolorektales Karzinom, µg = Mikrogramm

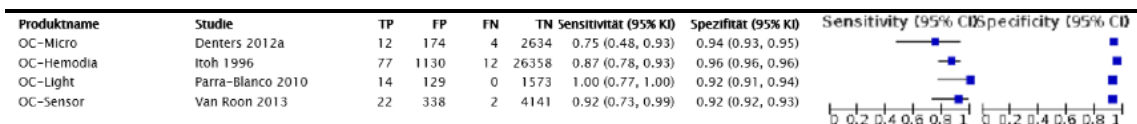
* Die Abbildung enthält nur Primärstudien, die den Cut-off aufgeschlüsselt haben.

Quellen: Grobbee et al. (2022), Darstellung GÖG

In **Abbildung 5.6 und Abbildung 5.7** finden sich die Ergebnisse aus Grobbee 2022 zur Sensitivität und Spezifität verschiedener FIT-Verfahren von jenen Primärstudien, die den **Referenzstandard Koloskopie bei FIT-positiven Personen und ein mindestens einjähriges Follow-up bei FIT-negativen Personen** verwendet haben. Die Darstellung erfolgt nur für die Erkennung von KRK und wieder getrennt nach den beiden Cut-offs 10 µg Hb/g und 20 µg Hb/g. Die Ergebnisse für die Erkennung von fortgeschrittenen Neoplasien werden in der Publikation nicht detailliert angeführt.

Abbildung 5.6:

Ergebnisse zur Testgüte der untersuchten FITs aus Grobbee 2022 (Cochrane Review), KRK, Cut-off* = 10 µg Hb/g, Referenzstandard Koloskopie oder Follow-Up



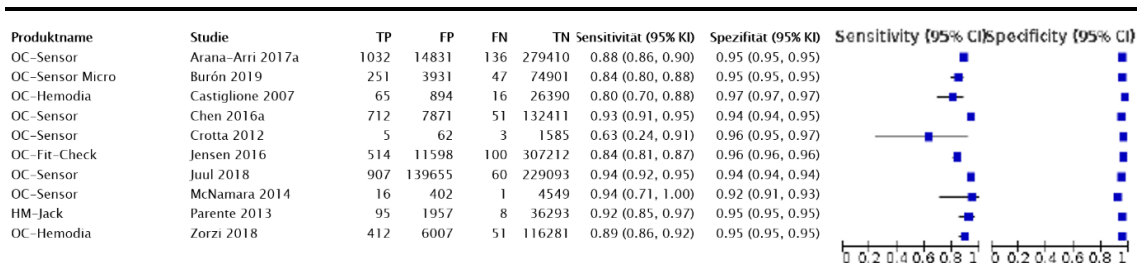
AA = advanced adenomata / fortgeschrittene Adenome, g = Gramm, Hb = Hämoglobin, KRK = kolorektales Karzinom, µg = Mikrogramm

* Die Abbildung enthält nur Primärstudien, die den Cut-off aufgeschlüsselt haben.

Quellen: Grobbee et al. (2022), Darstellung GÖG

Abbildung 5.7:

Ergebnisse zur Testgüte der untersuchten FITs aus Grobbee 2022 (Cochrane Review), KRK, Cut-off* = 20 µg Hb/g, Referenzstandard Koloskopie oder Follow-up



AA = advanced adenomata / fortgeschrittene Adenome, g = Gramm, Hb = Hämoglobin, KRK = kolorektales Karzinom, µg = Mikrogramm

* Die Abbildung enthält nur Primärstudien, die den Cut-off aufgeschlüsselt haben.

Quellen: Grobbee et al. (2022), Darstellung GÖG

5.4 Extrahierte Schlussfolgerungen aus den eingeschlossenen Übersichtsarbeiten

In Tabelle 5.5 werden die jeweilige Fragestellung und die Schlussfolgerungen der Autorinnen und Autoren bezüglich des Vergleichs zwischen verschiedenen FIT-Verfahren – soweit vorhanden – gegenübergestellt. Die Autorinnen und Autoren der identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten ziehen bezüglich der Auswahl eines bestimmten FIT-Verfahrens sowie dieser zusätzlichen Aspekte teils wenig konkrete Schlussfolgerungen und können häufig keine eindeutige Empfehlung bezüglich der Auswahl eines bestimmten FITs und/oder Cut-off-Werts für Screening-Programme geben. Grobbee et al. (2022) geben an, dass die beiden am häufigsten in den Studien verwendeten Cut-offs von 10 und 20 µg Hb/g ähnliche Werte bei Sensitivität und Spezifität haben. Imperiale et al. (2019) verweisen auf OC-Sensor und OC-Light als zu präferierenden Test für Krankenhaus und klinische Settings und darauf, dass der „optimale“ Cut-off von verschiedenen Faktoren im Gesundheitssystem, wie den verfügbaren Koloskopie-Kapazitäten, abhängig sei. Auch Gies et al. (2018) betonen den Vorteil der quantitativen FITs, den Cut-off selbst wählen zu können, und verweisen auf die Niederlande als Beispiel. Lee et al. (2014) sehen prinzipiell in einem Cut-off von ≤ 20 µg Hb/g die beste Kombination aus Sensitivität und Spezifität. Lin et al. (2016) und Launois et al. (2014) nennen ebenfalls OC-Light bzw. OC-Sensor als Tests mit hoher Erkennungsgüte. Lin et al. (2021) fordern in ihrem Update-Review jedoch auch weitere Studien zu anderen noch nicht so gut untersuchten Tests ein, um Alternativen bieten zu können. Meklin et al. (2020), Selby et al. (2019) und Lee et al. (2014) sehen aufgrund der Daten keinen der untersuchten Tests als superior an. Lee et al. (2014) verweisen hier auch auf den Mangel an Head-To-Head-Vergleichen.

Tabelle 5.5:

Eingeschlossene systematische Übersichtsarbeiten: Ziele und Schlussfolgerungen

Autor:in Jahr	Ziel der Arbeit (Zitat)	Schlussfolgerungen des Autorenteam bezüglich des Vergleichs zwischen unterschiedlichen FIT-Verfahren, soweit vorhanden (Zitat)
Heer et al. (2023)	to assess test performance characteristics of FIT in detecting CRC and advanced neoplasia in younger age populations	Our results suggest that the sensitivity and specificity for detecting advanced neoplasia in populations under 50 years of age are lower compared to sensitivity and specificity among populations typically screened. Despite lower performance, they still show promise [...] further research is needed on FIT performance characteristics in these individuals . Specifically, studies should focus on identifying the optimal threshold for positivity and potentially including a narrower age range that may benefit most from early screening.
Grobbee et al. (2022)	we aimed to compare the test accuracy measures of g-FOBT and FIT screening in order to answer the question " Which FOBT is superior in population-based CRC screening?"	The quantitative nature of some FITs allows for the use of different cut-offs, tailoring to screening resources and colonoscopy capacity [...]. Based on this review, no guidance can be provided as to which cut-off should be chosen , since the results appear to show that the two most commonly used cut-offs in the included studies (10 µg Hb/g and 20 µg Hb/g faeces) perform quite similarly in both sensitivity and specificity.
Pickhardt et al. (2021)	to compare the diagnostic performance of the available noninvasive CRC screening tests , including multitarget stool DNA [...] testing, fecal immunochemical testing (FIT), and CT colonography	-
Meklin et al. (2020)	to assess the diagnostic performance of traditional guaiac-based FOBTs (g-FOBT) and new-generation immunochemical FOBTs (iFOBT) in CRC screening by carrying out a systematic review and meta-analysis	Of interest is the question of which iFOBT test should one choose: Quantitative or qualitative, and which test brand? [...] The current data based on a formal meta regression do not provide definitive confirmation of a superiority of any test brand or even of the impact of the test brand as an important source of heterogeneity between studies. Of the quantitative iFOBTs, the studies using Magstream have shown excellent diagnostic performance. Of the qualitative iFOBT brands, ColonView-FIT, InstantView and Prevent ID seem to be the three topmost choices for CRC screening because of their confirmed excellent test characteristics.
Niedermaier et al. (2020)	to systematically review and summarize evidence on the stage specific sensitivity of FITs	-
Lin et al. (2021)	update the previous review [...] on the effectiveness, test accuracy, and harms of CRC screening [...] Key Question 2: What is the accuracy of direct visualization, stool-based, or serum-based screening tests for detecting colorectal cancer, advanced adenomas, or adenomatous polyps based on size?	[...] Studies to confirm the screening test performance of FITs with thus-far limited reproducibility would be helpful to offer other FIT alternatives to OC-Sensor and OC-Light . [...]

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 5.5 – Seite 2 von 5

Autor:in Jahr	Ziel der Arbeit (Zitat)	Schlussfolgerungen des Autorenteam bezüglich des Vergleichs zwischen unterschiedlichen FIT-Verfahren, soweit vorhanden (Zitat)
Zhong et al. (2020)	To our knowledge, the efficacy and cost-effectiveness of FIT versus colonoscopy in CRC screening have not been systematically evaluated in an average-risk population. Therefore, we conducted a systematic review and meta-analysis to fill this gap.	–
Imperiale et al. (2019)	update the summarization of FIT performance for CRC; quantify FIT test characteristics for advanced adenomas ; and evaluate whether variation in reported test characteristics among studies is a function of the threshold used to define a positive test or of the specific test brand	[...] Based on the number of studies and either comparability or numerical superiority to other FITs, it appears that OC-Sensor (a quantitative FIT) and OC-Light (a qualitative FIT) may be the preferred FITs for hospital- and clinic-based testing, respectively, for large- and small-scale use. [...]this analysis cannot provide optimal test thresholds for CRC screening, as “optimal” requires consideration of other factors, among which are colonoscopy resources available to investigate positive FIT results and the closely related false-positive rate. [...] Health care systems need to consider both quantity and quality of data for a specific FIT, comparability of its population to the study populations for that particular FIT, and the clinical and economic effects of different test thresholds on colonoscopy and systems resources, as consideration of these factors is required to optimize FIT for the early detection and prevention of CRC.
Stonestreet et al. (2019)	to investigate the diagnostic accuracy of FIT and cut off values for the detection of CRC in both symptomatic and screening populations	–
Selby et al. (2019)	we substantially expanded prior systematic reviews [...] to provide more precise risks and benefits of varying FIT positivity thresholds and to explore the effects of patient (sex and age), test (FIT brand), and study characteristics (reference standard and geographic area) on optimal cutoffs for FIT performance	Similar to previous reviews [...] and a study directly comparing 9 different FITs, [...] we did not find significant differences between currently available FIT brands in accuracy for CRC and advanced adenoma detection (OC Hemodia is no longer sold). By far the largest number of studies examined the performance of the OC-Sensor FIT [...].

Fortsetzung nächste Seite

Autor:in Jahr	Ziel der Arbeit (Zitat)	Schlussfolgerungen des Autorenteam bezüglich des Vergleichs zwischen unterschiedlichen FIT-Verfahren, soweit vorhanden (Zitat)
Gies et al. (2018)	to evaluate and compare the diagnostic performance of quantitative FITs for Hb at several threshold values and to assess the potential influence of various factors on test performance	[...] In screening practice, instead of simply applying and strictly sticking to the threshold value recommended by the manufacturer the advantage of quantitative FITs regarding the flexibility for threshold adjustments should be extensively exploited to adjust the threshold value to yield a desired PR (which is a very good proxy indicator for the specificity). The PR reflects the colonoscopy workload, which is a limiting factor in many countries, and can be determined in a very straightforward manner without a need for a follow-up of the participants. Such a threshold adjustment has recently been made, for example, in the FIT-based screening program of the Netherlands, where the initial threshold of 15 mg Hb/g feces of FOB Gold was later increased to 47 mg Hb/g feces. [...]
Lin et al. (2016)	To systematically review the effectiveness, diagnostic accuracy, and harms of screening for CRC. Key question 2: What are the test performance characteristics (eg, sensitivity and specificity) of the following screening tests (alone or in combination) for detecting (a) colorectal cancer, (b) advanced adenomas, and (c) adenomatous polyps based on size: colonoscopy, flexible sigmoidoscopy, computed tomographic colonography, stool screening tests, high-sensitivity guaiac fecal occult blood, fecal immunochemical, stool-based DNA or multitarget stool DNA tests, blood screening test, methylated SEPT9 DNA?	In studies with colonoscopy follow-up for all, FIT sensitivity varied considerably across assays for each outcome. Given the heterogeneity among FITs and their test performance, focus was placed on the performance characteristics of currently available tests evaluated in more than 1 study. Two families of FDA-cleared tests, OC-Light (qualitative, No. of studies = 3, n = 25 924) and OC FIT-CHEK (eg, OC-Sensor Diana, OC-Micro, OC-Auto) (quantitative, No. of studies = 5, n = 12 794), had relatively high sensitivity and specificity.
Launois et al. (2014)	This meta-analysis assesses the performances of two iFOBTs compared with an established g-FOBT using colonoscopy as the gold standard.	Our findings support the use of the OC-Sensor for CRC detection. The bivariate ellipse analysis showed the clear dominance of the OC-Sensor vis-à-vis Hemoccult, whereas the AUC analysis showed its high global test performance. We did not find significant differences in accuracy between Magstream and the OC-Sensor nor between Magstream and Hemoccult [...]

Fortsetzung nächste Seite

Autor:in Jahr	Ziel der Arbeit (Zitat)	Schlussfolgerungen des Autorenteam bezüglich des Vergleichs zwischen unterschiedlichen FIT-Verfahren, soweit vorhanden (Zitat)
Lee et al. (2014)	To synthesize data about the diagnostic accuracy of FITs for CRC and identify factors affecting its performance characteristics.	[...] sensitivity estimates were more homogeneous after being stratified by cutoff and discontinued FITs (that is, OC-Hemodia) were removed suggesting that 89%, 70%, and 67% are reasonable estimations of the true sensitivity at cutoff values less than 20 µg/g and 20 to 50 µg/g and greater than 50 µg/g, respectively. Although our study could not identify the optimal cutoff value for CRC screening, a FIT cutoff value less than 20 µg/g had the best combination of sensitivity and specificity for CRC (89% and 91%, respectively) and the lowest negative LR (0.16) compared with the subgroups with cutoff values of 20 to 50 µg/g and greater than 50 µg/g. However, resource use is an important consideration when choosing a cutoff threshold because studies using a 1-sample FIT with cutoff values less than 20 µg/g had positivity rates from 5.3% to 14.2%, which were generally greater than those for 1-sample FITs at cutoff values of 20 to 50 µg/g (1.4% to 7.5%). [...] Overall, no single commercial FIT brand seemed to perform markedly better or worse than others for CRC detection, but this finding should be interpreted cautiously because most studies did not include head-to-head comparisons. Only 2 of the 8 FIT brands had several studies for pooling in our subgroup analysis by brand, which demonstrated that OC-Light had similar sensitivity and specificity (93% and 91%, respectively) compared with OC Micro/Sensor (86% and 91%). [...] The relatively similar sensitivity and specificity between the 2 FIT brands (OC-Light and OC-Micro/Sensor) and FIT formats is clinically useful for CRC screening programs interested in fecal-based screening options. Given the convenience, costs, and rapid turnaround, qualitative FITs, such as OC-Light, may be better suited for use in clinics, whereas quantitative FITs may be more efficient and cost-effective when used in large, organized screening programs.
Haug et al. (2011)	to systematically review the literature regarding potential differences in sensitivity of FOBTs for detecting right- versus left-sided advanced colorectal neoplasia in the target population for CRC screening	-
Zhu et al. (2010)	to systematically evaluate whether immunochemical fecal occult blood tests (iFOBT) could improve clinical performance and test accuracy in screening and surveillance for advanced colorectal neoplasms	-

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 5.5 – Seite 5 von 5

Autor:in Jahr	Ziel der Arbeit (Zitat)	Schlussfolgerungen des Autorenteam bezüglich des Vergleichs zwischen unterschiedlichen FIT-Verfahren, soweit vorhanden (Zitat)
Burch et al. (2007)	to determine the accuracy of guaiac and immunochemical faecal occult blood tests (FOBTs) for the detection of colorectal cancer in an average-risk screening population	Immudia HemSp seemed the most sensitive immunochemical FOBT for the detection of all neoplasms in the diagnostic cohort studies. [...] This test also performed more consistently than other immunochemical FOBTs for the detection of CRC , and the diagnostic cohort study evaluating Immudia HemSp was of better quality than those evaluating other immunochemical FOBTs.

FIT/iFOBT = Fäkaler immunochemischer/immunologischer Test, CRC = colorectal cancer / kolorektales Karzinom, g-FOBT = Guajak-basischer Stuhlbluttest, CT = Computertomografie, Hb = Hämoglobin, PR = positivity rate / Positivitätsrate, DNA = Desoxyribonukleinsäure, LR = likelihood ratio / Wahrscheinlichkeitsverhältnis

Quellen: systematische Übersichtsarbeiten des Studienpools (Zitate in der Tabelle); Darstellung: GÖG

Literatur

- Burch, J. A.; Soares-Weiser, K.; St John, D. J. B.; Duffy, S.; Smith, S.; Kleijnen, J.; Westwood, M. (2007): Diagnostic accuracy of faecal occult blood tests used in screening for colorectal cancer: a systematic review. In: *J Med Screen* 14/3:132–137
- Gies, Anton; Bhardwaj, Megha; Stock, Christian; Schrotz-King, Petra; Brenner, Hermann (2018): Quantitative fecal immunochemical tests for colorectal cancer screening. In: *Int J Cancer* 143/2:234–244
- Grobbee, Esmée J.; Wisse, Pieter H. A.; Schreuders, Eline H.; van Roon, Aafke; van Dam, Leonie; Zauber, Ann G.; Lansdorp-Vogelaar, Iris; Bramer, Wichor; Berhane, Sarah; Deeks, Jonathan J.; Steyerberg, Ewout W.; van Leerdam, Monique E.; Spaander, Manon Cw.; Kuipers, Ernst J. (2022): Guaiac-based faecal occult blood tests versus faecal immunochemical tests for colorectal cancer screening in average-risk individuals. In: *Cochrane Database Syst Rev* 6/6:CD009276
- Haug, U.; Knudsen, A. B.; Brenner, H.; Kuntz, K. M. (2011): Is fecal occult blood testing more sensitive for left- versus right-sided colorectal neoplasia? A systematic literature review. In: *Expert Rev Mol Diagn* 11/6:605–616
- Heer, Emily; Ruan, Yibing; Pader, Joy; Mah, Brittany; Ricci, Christina; Nguyen, Teresa; Chow, Kristian; Ford-Sahibzada, Chelsea; Gogna, Priyanka; Poirier, Abbey; Forbes, Nauzer; Heitman, Steve J.; Hilsden, Robert J.; Brenner, Darren R. (2023): Performance of the fecal immunochemical test for colorectal cancer and advanced neoplasia in individuals under age 50. In: *Prof Med Rep* 32/7:102124
- Imperiale, T. F.; Gruber, R. N.; Stump, T. E.; Emmett, T. W.; Monahan, P. O. (2019): Performance Characteristics of Fecal Immunochemical Tests for Colorectal Cancer and Advanced Adenomatous Polyps: A Systematic Review and Meta-analysis. In: *Ann Intern Med* 170/5:319–329
- Launois, R.; Le Moine, J. G.; Uzzan, B.; Fiestas Navarrete, L. I.; Benamouzig, R. (2014): Systematic review and bivariate/HSROC random-effect meta-analysis of immunochemical and guaiac-based fecal occult blood tests for colorectal cancer screening. In: *Eur J Gastroenterol Hepatol* 26/9:978–989
- Lee, J. K.; Liles, E. G.; Bent, S.; Levin, T. R.; Corley, D. A. (2014): Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. In: *Ann Intern Med* 160/3:171
- Lin, Jennifer S.; Perdue, Leslie A.; Henrikson, Nora B.; Bean, Sarah I.; Blasi, Paula R. (2021): Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. In: *JAMA* 325/19:1978–1998
- Lin, Jennifer S.; Piper, Margaret A.; Perdue, Leslie A.; Rutter, Carolyn M.; Webber, Elizabeth M.; O'Connor, Elizabeth; Smith, Ning; Whitlock, Evelyn P. (2016): Screening for Colorectal

- Cancer: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. In: Hg. v. (US), Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville. S. 2594–S. 2576
- Meklin, Jannica; Syrjänen, Kari; Eskelinen, Matti (2020): Fecal Occult Blood Tests in Colorectal Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis of Traditional and New-generation Fecal Immunochemical Tests. In: *Anticancer Res* 40/7:3591–3604
- Niedermaier, Tobias; Balavarca, Yesilda; Brenner, Hermann (2020): Stage-Specific Sensitivity of Fecal Immunochemical Tests for Detecting Colorectal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Am J Gastroenterol* 115/1:56–69
- Pickhardt, P. J.; Correale, L.; Hassan, C. (2021): PPV and Detection Rate of mt-sDNA Testing, FIT, and CT Colonography for Advanced Neoplasia: A Hierarchic Bayesian Meta-Analysis of the Noninvasive Colorectal Screening Tests. In: *AJR Am J Roentgenol* 217/4:817–830
- Selby, Kevin; Levine, Emma H.; Doan, Cecilia; Gies, Anton; Brenner, Hermann; Quesenberry, Charles; Lee, Jeffrey K.; Corley, Douglas A. (2019): Effect of Sex, Age, and Positivity Threshold on Fecal Immunochemical Test Accuracy: A Systematic Review and Meta-analysis. In: *Gastroenterology* 157/6:1494–1505
- Shea, Beverley J.; Reeves, Barnaby C.; Wells, George; Thuku, Micere; Hamel, Candyce; Moran, Julian; Moher, David; Tugwell, Peter; Welch, Vivian; Kristjansson, Elizabeth; Henry, David A. (2017): AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. In: *BMJ* 358/:j4008
- Stonestreet, J.; Chandrapalan, S.; Woolley, D.; Uthman, U.; Arasaradnam, R. P. (2019): Systematic review and meta-analysis : diagnostic accuracy of faecal immunochemical testing for haemoglobin (FIT) in detecting colorectal cancer for both symptomatic and screening population. In: *Acta Gastroenterol Belg* 82/2:291–299
- Wong, S. S.; Wilczynski, N. L.; Haynes, R. B. (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. In: *J Med Libr Assoc* 94/4:451–455
- Zhong, G. C.; Sun, W. P.; Wan, L.; Hu, J. J.; Hao, F. B. (2020): Efficacy and cost-effectiveness of fecal immunochemical test versus colonoscopy in colorectal cancer screening: a systematic review and meta-analysis. In: *Gastrointest Endosc* 91/3:684–697.e615.
- Zhu, M. M.; Xu, X. T.; Nie, F.; Tong, J. L.; Xiao, S. D.; Ran, Z. H. (2010): Comparison of immunochemical and guaiac-based fecal occult blood test in screening and surveillance for advanced colorectal neoplasms: a meta-analysis. In: *J Dig Dis* 11/3:148–160