



# Testmethoden für okkultes Blut im Stuhl

Urs Marbet

Innere Medizin / Gastroenterologie, Kantonsspital Uri, Altdorf

## Quintessenz

- Auch heute noch endet in der Schweiz jede zweite Kolonkarzinomerkrankung tödlich. Prognostisch entscheidend ist das Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnose.
- Die Kolonoskopie ist zurzeit die effizienteste Screeningmethode, gilt aber als unangenehm und wird oft schlecht akzeptiert.
- Der Test auf okkultes Blut im Stuhl ist die einzige Screeningmethode, deren Effizienz durch randomisierte kontrollierte Massenstudien gesichert ist. Bei regelmässiger Durchführung wird das Karzinom in einem früheren Stadium entdeckt, und die karzinombedingte Mortalität nimmt ab.
- Die Bevölkerungsstudien wurden mit unspezifischen, auf dem Peroxidase-nachweis basierenden Methoden durchgeführt, die zum Teil diätetische Restriktionen bedingen.
- Neue immunochemische Verfahren sind vielversprechend und weisen eine verbesserte Sensitivität auf, was sich aber zum Teil negativ auf die Spezifität auswirkt. Die Kosteneffizienz ist umstritten.
- Mit Stuhltests lassen sich selbst fortgeschrittene Adenome selten entdecken, weshalb solche Tests zur Verhütung der Karzinomentstehung ungeeignet sind.
- Stuhltests sind nur wirksam, wenn sie regelmässig wiederholt werden. Die Compliance nimmt aber über die Zeit massiv ab, was die Wirksamkeit limitiert.
- Ein einzelner Test nützt wenig und verpasst die Mehrheit der Tumoren.
- Positive Stuhltests müssen endoskopisch abgeklärt werden.
- Falsch-negative Tests können Arzt und Patient ein mitunter gefährliches Gefühl der Sicherheit suggerieren.
- Beim Auftreten von Symptomen ist auch nach einem negativen Stuhltest eine adäquate Abklärung zwingend.
- Stuhltests sind Screeningtests. Sie sind zur Abklärung von Symptomen ungeeignet.

## Summary

### Test methods for occult blood in stool

- *In Switzerland the death rate of colorectal cancer is almost 50%. Colonoscopy is the most effective screening method but acceptance is poor.*
- *Fecal occult blood testing (FOBT) is the only screening method for colorectal cancer with proven effectiveness in randomised controlled trials. Tumours are found at an earlier stage and cancer mortality decreases.*
- *Population-based studies have been conducted, chiefly using Haemoccult®, but this test is unspecific and requires dietary restrictions.*
- *New immunochemical tests show improved sensitivity but less specificity in many cases. Recent trials have produced promising results but cost effectiveness is unclear.*

## Einleitung

In der Schweiz leben mehr als 10 000 Personen, die an einem Darmkrebs leiden. Jedes Jahr wird bei gegen 2000 Männern und 1800 Frauen neu ein Kolonkarzinom diagnostiziert. Rund 6% der Männer und 3,7% der Frauen erkranken während ihres Lebens an einem kolorektalen Karzinom, und auch heute noch sterben in der Schweiz beinahe 50% dieser Patienten später am Krebs [1]. Nicht nur die psychische und körperliche Belastung der Patienten und ihrer Angehörigen ist enorm, zunehmend gewinnt auch die finanzielle Belastung des Gesundheitswesens, die diese Tumoren verursachen, an Bedeutung [2]. Mit der Einführung potenter neuer Chemotherapeutika und Antikörpertherapien dürften sich die Gesamtkosten eines neuentdeckten Darmkrebses bald auf 100 000 Franken belaufen. Die Prognose des Kolonkarzinoms wird in erster Linie durch das Stadium bestimmt, in dem es diagnostiziert wird. Während in den Stadien T1 oder T2 die Fünf-Jahres-Überlebenschance bei über 90% liegt, sinkt diese bei einem Lymphknotenbefall auf unter 50% und beim Vorliegen von Metastasen gar auf unter 10%. Das Kolonkarzinom wäre heilbar, wenn es rechtzeitig entdeckt würde. Leider ist der Darmkrebs jedoch oft bereits fortgeschritten, wenn er zu Beschwerden führt.

Der Entstehung des Kolonkarzinoms geht in der Regel ein jahrelanges Wachstum von gutartigen Adenomen voran, die erst nach zahlreichen genetischen Mutationen bösartig werden. Diese lange gutartige Vorperiode ist der Grund, dass der Darmkrebs mittels Vorsorgemassnahmen nicht nur früher entdeckt, sondern oft sogar verhindert werden kann. Das endoskopische Screening des Kolons bei Personen über 50 Jahren gilt heute als die wirksamste Vorsorgemassnahme, wird aber im Vergleich zur Vorsorge des Brustkrebses und des Zervixkarzinoms schlecht akzeptiert [3]. Mangelnde Information, Scham, Kosten, der schwierige Zugang zur endoskopischen Vorsorge, die geringe Zahl weiblicher Endoskopiker sowie die Angst vor der Untersuchung und der notwendigen Vorbereitung können Gründe hierfür sein. Zudem ist die endoskopische Vorsorge in der Schweiz nicht kassenpflichtig. Weniger belastende, nichtinvasive Tests werden seit langem gesucht. Immer wieder werden erfolg-

- *The sensitivity of FOBT even for advanced adenoma is poor. The method cannot be used to prevent development of colorectal cancer.*
- *FOBT is effective if repeated on a regular basis, but compliance diminishes with time and thus limits its efficacy. A single test is of little help.*
- *Positive test results must be worked up by endoscopy.*
- *False negative results may produce a false sense of security and delay investigation of symptoms.*
- *FOBT are screening tests not appropriate for workup of symptoms. A single stool test misses most of the lesions.*

versprechende Methoden publiziert, die sich in kleinen Kohorten, meist von symptomatischen Tumorpatienten, bewährt haben. Derartige optimistische Pilotresultate müssen jedoch mit Vorsicht interpretiert werden. Diese Untersuchungen können erst als Screeningmethode empfohlen werden, wenn die Resultate in grossen Studien bei der beschwerdefreien Bevölkerung bestätigt worden sind.

Der ideale Krebstest müsste einfach durchführbar, wenig belastend, zuverlässig, hochsensitiv, absolut spezifisch, sicher, billig, in grossen randomisierten Studien bei der beschwerdefreien Bevölkerung validiert, überall erhältlich und von Ärzten und Bevölkerung akzeptiert sein. Einen solchen Test gibt es nicht. In der vorliegenden Arbeit sollen die Wertigkeit von Methoden zum Nachweis von okkultem Blut im Stuhl und deren Stellenwert bei der Früherkennung und Verhütung kolorektaler Karzinome diskutiert werden.

### Was heisst «Nachweis von okkultem Blut» im Stuhl?

Das Ziel der Stuhltests ist es, das Hämoglobin von Erythrozyten nachzuweisen, die bei Blutungen in den Magen-Darm-Trakt gelangen. Hämoglobin besteht aus vier Peptidketten mit je einem Häm, dem Farbstoffanteil des Hämoglobins, der aus einem Protoporphyrinring mit einem zentralen zweiwertigen Eisenatom besteht. Dieses Häm besitzt eine (Pseudo-)Peroxidaseaktivität. Der gleiche Protoporphyrinring ist auch im Myoglobin enthalten. Bei einer Blutung im Magen wird Hämoglobin rasch degradiert und das Häm vom Globin getrennt. Rund 5–15% des Häms werden im Dünndarm resorbiert, der Rest gelangt schliesslich ins Kolon. Die Mikroflora des Kolons baut das verbleibende Hämoglobin und Häm durch Abspaltung des Eisens oder Veränderung der Vinylseitenkette des Porphyrinrings weiter ab. Diese eisenfreien Porphyrine weisen keine Peroxidaseaktivität mehr auf. Intaktes Hämoglobin im Stuhl stammt somit vorwiegend aus dem distalen Darm. Auch Gesunde verlieren täglich 0,5–1,5 ml Blut in den Magen-Darm-Trakt. Zusätzlich gelangen aber auch Blut- und Myo-

globinbestandteile sowie peroxidaseaktive Substanzen mit der Nahrung in den Magen.

### Nachweismethoden von okkultem Blut im Stuhl

Prinzipiell gibt es drei Methoden zum Nachweis von Blutspuren im Stuhl: den Peroxidaseaktivitätsnachweis, den Häm-Porphyrin-Test und immunochemische Verfahren [5].

#### Auf dem Peroxidasenachweis basierende Methoden

Guajaktests sind qualitative Farbmethode, welche die (Pseudo-)Peroxidaseaktivität des Hämoglobins und seiner Spaltprodukte ausnützen. Der klassische Vertreter ist der Haemocult®-Test, der in riesigen Bevölkerungsstudien geprüft worden ist (Tab. 1 ↩). Bei Vorliegen einer (Pseudo-)Peroxidaseaktivität des Hämoglobins wechselt dank eines oxidativen Prozesses eine farblose zu einer farbigen Komponente, die somit die Präsenz von Blut nachweist. Diese Verfahren sind standardisiert, wobei mit Guajak imprägniertes Papier und als Lösungsmittel Wasserstoffperoxid in denaturiertem Alkohol verwendet werden.

Diese Farbmethode weisen qualitativ jegliche Peroxidasen nach, unabhängig davon, ob sie frei vorkommen oder an Globin, Myoglobin und Zytochrome gebunden sind. Der Test reagiert deshalb auch mit Peroxidasen, die aus der Nahrung stammen. Somit sind die Testverfahren für menschliches Blut nicht spezifisch, und diätetische Einschränkungen werden speziell für sensitivere Tests empfohlen (Tab. 2 ↩). Vor allem ungekochtes Gemüse kann zu falsch-positiven Testresultaten führen. Da die pflanzliche Peroxidase mit der Zeit zerstört wird, ist sie allerdings bei einer verzögerten Testauswertung nach drei bis fünf Tagen in der Regel nicht mehr aktiv. Die Sensitivität dieser Nachweismethode wird durch eine Rehydrierung der Stuhlproben vor der Auswertung erhöht. Da im Magen-Darm-Trakt aber auch physiologisch täglich 0,5–1,5 ml Blut verlorengehen und andere peroxidaseaktive Substanzen im Stuhl vorkommen, sinkt mit der Rehydrierung die Spezifität des Tests. Dennoch wurde die am besten dokumentierte Bevölkerungsstudie, der Minnesota Trial, vorwiegend mit rehydriertem Haemocult® durchgeführt. Andere Faktoren, die das Testresultat beeinflussen können, sind die Degradation und bakterielle Zersetzung des Hämoglobins im Magen-Darm-Trakt, aber auch der Abbau in der Stuhlprobe bei verzögerter Auswertung sowie verstärkende und hemmende Interferenzen mit Medikamenten.

All diese Verfahren zur Suche nach okkultem Blut im Stuhl sind nur in beschränktem Mass sensitiv (Tab. 3 ↩), weshalb zwingend bereits ein einzelnes positives Resultat endoskopisch abgeklärt werden muss. Tumoren und erst recht

Adenome bluten je nach Grösse nur zeitweise und zudem unterschiedlich stark. Tumoren im proximalen Dickdarm bluten in der Regel stärker [8]. Die bakterielle Zersetzung des Hämoglobins im Stuhl dürfte dafür verantwortlich sein, dass diese Tumoren dennoch schlechter erfasst werden. Es wird empfohlen, drei Stuhlproben an Stellen zu entnehmen, an denen am ehesten Blut

vermutet wird. Die allzu oberflächliche Entnahme ist wenig ratsam, da hier der Test durch Blutbeimengungen aus analen Kleinstverletzungen verfälscht werden kann, wie sie bei hartem Stuhlgang und starkem Pressen oft vorkommen. Auch die Auswertung der Teststreifen kann schwierig sein. Die blaue Farbe beim Haemocult® markiert ein positives Resultat. Die Farbe

**Tabelle 1. Randomisierte kontrollierte Screeningstudien mit Tests auf okkultes Blut im Stuhl.**

	Minnesota 1993 [4, 10]	Funen 1996 [8]	Nottingham 1996 [8]	Burgund 2004 [8]
Randomisierte Studienpopulation	46 551	61 933	152 850	91 199
Alter (Jahre)	50–80	50–74	45–74	45–74
Getestete Population	31 157	30 967	76 466	45 642
Vorschriften	Diät	Keine Diät; Diät bei Unklarheit	Diät	Keine Diät
Rehydrierung	83%	Nein	Nein	Nein
Beabsichtigtes Testintervall	1- oder 2jährlich	2jährlich	2jährlich	2jährlich
Dokumentierte Nachkontrollzeit	18 Jahre	10 Jahre	7,8 Jahre	10 Jahre
Compliance	75%	50%	56%	53%
Anzahl positiver Resultate	2,4% nichthydriert; 9,8% rehydriert	2,1% (1. Screening)	1% (1. Screening)	2,1% (1. Screening)
Tumorstadium Dukes A oder B	59 vs. 53%	56 vs. 48%	52 vs. 44%	T1 und T2: 59 vs. 52%
Anzahl karzinombedingter Todesfälle	82 vs. 121	205 vs. 230	360 vs. 420	254 vs. 304
Senkung der karzinombedingten Mortalität	Jährlich 0,67 (0,51–0,83); 2jährlich 0,79 (0,62–0,97)	Signifikant 0,82 (0,68–0,99)	Signifikant 0,85 (0,74–0,98)	Signifikant 0,84 (0,71–0,99)

**Tabelle 2. Empfohlene Richtlinien zur korrekten Durchführung eines Stuhltests auf okkultes Blut, der auf dem Peroxidasenachweis basiert.**

*Diätetische Massnahmen drei Tage vor und während des Tests*

Kein rotes Fleisch, Geflügel und Fisch

Peroxidase enthaltendes Gemüse und Früchte (Brokkoli, weisse Rüben, Melonen, Blumenkohl, Rettich, Radieschen)

*Medikamentöse Einschränkungen*

Kein Aspirin®

Keine nichtsteroidalen Antirheumatika

Kein Vitamin C

Eventuell Eisenpräparate (wahrscheinlich kein relevanter Einfluss)

*Entnahme von jeweils zwei Stuhlproben von drei aufeinanderfolgenden Stuhlentleerungen*

*Entwicklung der Teststreifen innert 4–6 Tagen*

*Rehydrierung der Teststreifen vermeiden*

**Tabelle 3. Experimenteller Vergleich der Sensitivität der verschiedenen Nachweismethoden für okkultes Blut im Stuhl (modifiziert nach Young [5]).**

Analysetyp	Nachweisbarer Blutverlust (ml/d)		Spezifität für menschliches Hämoglobin
	Im Kolon	Im Magen	
Nachweis von Häm-Porphyrin	>2 ml	>2 ml	Nein
Guajakbasierender Peroxidasenachweis	>0,5 ml	10–20 ml	Nein
Immunochemischer Hämoglobinnachweis	>0,25 ml	>100 ml	Ja

lässt sich jedoch nicht immer eindeutig bestimmen, weshalb das Ablesen Erfahrung braucht. Weiterentwicklungen des initialen Haemocults® wie der Haemocult® Sensa II versuchen, die Verfärbung stabiler zu halten und die Sensitivität und Spezifität zu steigern. Der Hauptvorteil der Peroxidasemethoden ist, dass der Test als solcher billig und einfach einsetzbar und auch kommerziell erhältlich ist. Die vielen falsch-positiven Tests lösen andererseits Angst und Verunsicherung aus, führen zu unnötigen, teuren Abklärungen. Schlimmer als die falsch-positiven sind jedoch die vielen falsch-negativen Resultate, die Karzinome verpassen, eine Sicherheit vortäuschen und eine Abklärung gefährlich verzögern können.

#### **Nachweis von Porphyrinen im Stuhl**

Porphyrin ist ein spätes Abbauprodukt des Hämoglobins, das fluoreszierende Eigenschaften hat. Diese Fluoreszenz wird spektrometrisch nachgewiesen, weshalb porphyrinbasierte Verfahren zum Blutnachweis im Stuhl relativ aufwendig sind. Porphyrin stammt jedoch nicht nur vom Hämoglobin, sondern auch vom Myoglobin, ungeachtet, ob dieses menschlicher oder tierischer Herkunft ist. Deshalb sollte vor und während der Durchführung eines Tests auf die Einnahme von tierischem Eiweiss verzichtet werden. Der spezifische Nachweis von decarboxyliertem Porphyrin, das ein spätes Abbauprodukt des Hämoglobins ist, erklärt, dass dieses Verfahren speziell zum Nachweis einer Blutung im oberen Magen-Darm-Trakt geeignet ist (Tab. 3).

#### **Immunochemische Tests**

Immunochemische Tests weisen als einzige Verfahren mit monoklonalen oder polyklonalen Antikörpern spezifisch direkt menschliches Hämoglobin nach. Diätetische Einschränkungen sind bei diesen Testverfahren deshalb nicht mehr nötig. Andererseits werden selbst grössere Blutungen im oberen Magen-Darm-Trakt verpasst, da das Hämoglobin bereits im oberen Magen-Darm-Trakt allzu weit degradiert wird (Tab. 3). Auch im Dickdarm und selbst in der entnommenen Stuhlprobe besteht noch die Gefahr der bakteriellen Zersetzung, weshalb eine rasche Aufarbeitung des Stuhls nötig ist. Die ersten immunochemischen Tests konnten nur in Laboratorien evaluiert werden. Neuere Verfahren sind einfacher zu handhaben und können zum Teil sogar direkt vom Patienten ausgewertet werden. Viele dieser neuen Testmethoden wurden allerdings nur in vitro und an kleinen, oft symptomatischen Patientenkollektiven mit bekannten Tumoren getestet. Dies erklärt auch die zum Teil exzellenten Ergebnisse, die sich in grösseren, kolonoskopisch kontrollierten Studien bei beschwerdefreien Personen nicht mehr bestätigen liessen. Die immunochemischen Verfahren sind in der Regel etwas sensitiver als die auf dem Peroxidasenachweis

basierenden Methoden, was sich allerdings oft negativ auf die Spezifität auswirkt. Ob ein Test bei der beschwerdefreien Bevölkerung breit eingesetzt werden kann, hängt schliesslich auch noch von anderen Faktoren ab, beispielsweise dem Handling des Tests, der Fehleranfälligkeit sowie dem Abschneiden unter Screeningverhältnissen, also bei beschwerdefreien Personen ohne erhöhtes Tumorrisiko. Immunochemische Tests sind als Einzeltest wesentlich teurer als die Peroxidasenachweisverfahren. Kosten-Nutzen-Analysen behaupten jedoch, dass ihre Vorteile sich dennoch lohnten. Es existieren allerdings bis anhin nur sehr wenige grosse Bevölkerungsstudien bei asymptomatischen Patienten. Vor allem gibt es wenige direkte Vergleiche, so dass die Relevanz der Vorteile der immunochemischen Verfahren insbesondere in ökonomischer Hinsicht weiterhin offen ist.

#### **Welchen Nutzen bringt das Screening auf okkultes Blut im Stuhl?**

Die generelle endoskopische Untersuchung des Darms ab einem gewissen Alter wäre die umfassendste Methode zur Entdeckung von Karzinomen und ihrer gutartigen Vorläufer, der Adenome. Mittels Nachweis von okkultem Blut im Stuhl erhofft man sich, jene Personengruppe gezielter zu erfassen, die effektiv Adenome und Tumoren im Darm aufweisen, um jene ausschliessen zu können, die keiner endoskopischen Abklärung bedürfen. In grossen randomisierten Studien in den USA, England, Frankreich und Skandinavien konnte gezeigt werden, dass mittels regelmässiger Untersuchung des Stuhls auf okkultes Blut Kolonkarzinome effektiv in einem früheren Stadium gefunden werden und die Patienten deshalb gehäuft erfolgreich operativ geheilt werden können. Die krebssbedingte Mortalität sank in diesen Studien signifikant um 15 bis 33% (Tab. 1). Im Minnesota Trial [4] nahm die Karzinominzidenz sogar 18 Jahre später noch signifikant ab. Dieses Phänomen konnte bei den anderen Massenstudien nicht beobachtet werden. Im Minnesota Trial wurden allerdings 38% der Personen kolonoskopiert und nach Bedarf polypektomiert. Diese hohe Zahl an Endoskopien ist wohl durch die Rehydrierung der benutzten Haemocult®-Tests bedingt, was die Sensitivität erhöhte, gleichzeitig aber die Spezifität senkte. Dies wirft die Frage auf, ob nicht auch die Reduktion der Krebsmortalität primär durch die Anzahl Kolonoskopien bedingt ist, was von den Leitern der grossen Bevölkerungsstudien jedoch verneint wurde.

Der positive Vorhersagewert für das Vorliegen eines Karzinoms bei einem positiven Testresultat betrug in diesen Bevölkerungsstudien 5 bis 18%. Mittels Benetzung der Tests verschlechterte sich der Wert eines positiven Tests weiter, das

heisst, noch weniger Leute mit einem positiven Testresultat hatten effektiv einen Darmkrebs. Für ein allfälliges Massenscreening bedeutet dies eine erhebliche Verteuerung. Beim individuellen Gelegenheitscreening andererseits dürfte für den einzelnen die möglichst hohe Sensitivität entscheidender sein, da verpasste Karzinome für die Betroffenen eine Katastrophe darstellen.

Die Reduktion der karzinombedingten Mortalität mittels Stuhltest auf okkultes Blut lässt sich nur erreichen, wenn der Stuhltest regelmässig – jährlich ist besser als zweijährlich – durchgeführt wird (Tab. 1). Bei einem einzelnen Test sind die Ergebnisse weit schlechter. In einer kürzlich publizierten prospektiven Studie mit endoskopischen Kontrollen bei beschwerdefreien über 50jährigen Personen wurde nicht einmal jedes vierte Karzinom entdeckt, und die Sensitivität für grosse Adenome betrug sogar nur etwa 10% [6]. Dies zeigt, dass dieser Test keinesfalls zur Abklärung von Beschwerden eingesetzt werden darf und nicht für die Tumorverhütung geeignet ist. Verschiedene zum Teil grosse prospektive Studien konnten ebenfalls ausreichend belegen, dass es sinnlos ist, in der Praxis anlässlich der rektalen Untersuchung gleichzeitig einen Stuhltest auf okkultes Blut durchzuführen, egal, welcher Methode man sich dabei bedient [12].

Die immunochemischen Verfahren sind etwas empfindlicher für den Nachweis von Blut im Stuhl als der Peroxidase-nachweis, verfügen jedoch zum Teil über eine tiefere Spezifität und sind teurer. Dass es möglich ist, die immunochemischen Methoden ohne diätetische Restriktionen durchzuführen, kann sich auf die Compliance günstig auswirken. Leider existieren nur wenige brauchbare Studien, in denen verschiedene Methoden prospektiv miteinander verglichen wurden. Das Kaiser Permanente Medical Center, eine Managed-Care-Organisation aus den USA, führte eine derartige Untersuchung bei über 50jährigen Personen durch. In dieser Studie wurden zwei Peroxidase-nachweisverfahren (Haemocult® II und Haemocult® Sensa II) mit einem immunochemischen Test (HemeSelect®) verglichen. Der immunochemische Test erwies sich als sensitiver als der klassische Haemocult® II, allerdings auf Kosten der Spezifität. Diese prospektive Untersuchung bei über 8000 Personen konnte keine entscheidende Überlegenheit eines einzelnen Tests zeigen. Das Center for Medicare and Medicaid Services in den USA entschied danach, dass sowohl die Peroxidasemethoden als auch die immunochemischen Verfahren angemessene Screeningmethoden seien und vergütet werden müssen [9]. Der mögliche Vorteil neuer immunochemischer Verfahren wurde in einer grossen, kürzlich publizierten japanischen Bevölkerungsstudie bestätigt. Bei 21805 beschwerdefreien Erwachsenen jeglichen Alters wurden sowohl eine Kolonoskopie als auch ein immunochemischer Stuhltest (Magstream 1000/Hem SP)

durchgeführt [7]. Gemäss der allerdings retrospektiven Analyse konnten 66% der Karzinome mit einem einzigen Test erfasst werden. Die Sensitivität für Dukes-A-Karzinome betrug jedoch lediglich 50%, jene für fortgeschrittene Adenome sogar nur knapp über 25%, was einmal mehr zeigt, dass der Stuhltest sich nicht zur Diagnostik und Karzinomverhütung eignet. Bereits für Dukes-B-Karzinome lag die Sensitivität hingegen bei 70% bei einer akzeptablen Spezifität von ungefähr 95%. Verpasst wurden vor allem Karzinome im proximalen Kolon. Trotz aller Vorsicht bei der Bewertung dieser retrospektiven Daten sind diese Ergebnisse bemerkenswert. Würde dieser Test jährlich wiederholt, so dürfte die karzinombedingte Mortalität wohl wesentlich sinken. Mit welchen Kosten dies verbunden wäre, ist allerdings offen. Diese Resultate aus Japan können zudem nicht automatisch generalisiert auf alle immunochemischen Verfahren übertragen werden.

### **Problematik des Screenings mittels Stuhltests nach okkultem Blut**

Rund 50 bis 60% der Tumoren, die mittels Nachweis von Blut im Stuhl gefunden wurden, waren Dukes-A- oder Dukes-B-Karzinome ohne Lymphknotenbeteiligung mit guter Heilungschance (Tab. 1). In der Kontrollgruppe ohne Screening waren 44 bis 53% der nachgewiesenen Tumoren Dukes-A- oder Dukes-B-Karzinome, ein zwar signifikanter, aber nicht sehr grosser Unterschied. Im Vergleich dazu wiesen in kolonoskopischen Screeningstudien über 80% der gefundenen Tumoren noch keinen Lymphknotenbefall auf. Das Screening mittels Stuhltests war zudem nur dann effizient, wenn es regelmässig durchgeführt wurde. Auch dann noch blieb aber eine beträchtliche Zahl falsch-negativer Ergebnisse, bei denen das Karzinom erst später, oft in fortgeschrittenem Stadium gefunden wurde. Diese falsch-negativen Testresultate vermitteln dem Patienten ein gefährliches Sicherheitsgefühl und können zu einer Verzögerung der Abklärung von Beschwerden führen. Unter dem Aspekt der Sicherheit ist für den einzelnen eine möglichst sensitive Testmethode bestimmt vorzuziehen, selbst wenn sie etwas unspezifischer sein sollte. Die eingeschränkte Sensitivität ist auch der Grund, weshalb diese Verfahren bei Personen mit erhöhtem Darmkrebsrisiko, wie etwa bei familiärer Tumorbelastung, unzureichend sind. Hier sollte klar einzig das endoskopische Screening empfohlen werden. Möglicherweise kann ein zusätzlicher Stuhltest zwischen zwei Vorsorgeendoskopien dazu beitragen, jene Risikopersonen zu erfassen, bei denen selbst mit dem endoskopischen Screening ein Tumor verpasst würde. Die Notwendigkeit, sich über Jahre immer wieder von neuem mittels Stuhltest abklären lassen

zu müssen, ist eines der grössten Probleme der Stuhltests auf okkultes Blut. Wenn auch die Compliance in den Studien initial zum Teil über 75% lag, nahm sie mit der Zeit stetig ab. Am Schluss der dänischen Bevölkerungsstudie beteiligten sich beispielsweise gerade noch 14% am Screeningprogramm. In der täglichen Praxis dürfte die Situation kaum besser sein. Da die Häufigkeit des Kolonkarzinoms mit dem Alter steigt, hört gerade jene Altersgruppe vorzeitig mit dem Screening auf, die es am meisten nötig hätte und in der auch der Aussagewert eines positiven Stuhltests immer höher wird. Die Effizienz eines positiven Testresultats hängt entscheidend vom Vorkommen von Karzinomen (Prävalenz) ab. Gibt es in der untersuchten Kohorte nur wenige Tumoren, sinkt die Aussagekraft eines Tests enorm. Rechnerisch würde der positive Vorhersagewert bei einer Tumorfrequenz von 2 pro 1000 Personen knapp 2% betragen (bei einer postulierten Sensitivität von 50% und einer Spezifität von 95%), bei einer Prävalenz von 20 pro 1000 Personen wenigstens 17%. Eine Prävalenz von 2 pro 1000 Personen entspricht in etwa der Häufigkeit bei den 50jährigen, eine von 20 pro 1000 Personen jener bei den 70jährigen. Bei den unter 50jährigen ist der Darmkrebs derart selten, dass Stuhltests einer Lotterie gleichkommen.

Der Nutzen der Stuhltests wird ferner eingeschränkt durch die unsachgemässe Durchführung im Alltag. Studien haben gezeigt, dass die Hälfte der Stuhlproben weder korrekt eingesetzt noch richtig abgeklärt wird. Ein Drittel der Patienten hatte gemäss einer Umfrage nur einen einzelnen Test bei der rektalen Untersuchung in der Arztpraxis, und nur knapp 30% der Ärzte empfehlen ihren Patienten die regelmässige Testung. Oft wird auch bei einem positiven Resultat eine zweite Testrunde statt der erforderlichen endoskopischen Abklärung durchgeführt [11]. Immer wieder werden fälschlicherweise Stuhltests auch diagnostisch zur Abklärung von Beschwerden oder zum Ausschluss einer Blutung eingesetzt. Hierzu sind jedoch die Sensitivität und die Spezifität sämtlicher Stuhltestmethoden ungenügend.

Ein einzelner Stuhltest auf okkultes Blut sagt leider wenig aus! In einer kürzlich erschienenen repräsentativen prospektiven Studie [6] bei beschwerdefreien Personen über 50 Jahren resultierte in weniger als 15% der Fälle mit einem

endoskopisch nachgewiesenen Karzinom ein positives Haemoccult®-Testergebnis (Tab. 4 ☞). Bei grossen, aber noch gutartigen Adenomen waren es sogar nur 10%. Immunochemische Testverfahren dürften etwas besser abschneiden. Aber auch in der erwähnten Studie, die über 21 000 Personen einschloss, wurde praktisch jedes zweite Karzinom im Frühstadium verpasst und nur ein Viertel der grossen Adenome gefunden [7].

Das rechtzeitige Erfassen von Karzinomen in einem noch heilbaren Stadium ist sicher unser primäres Ziel. Besser wäre allerdings, wenn die Entstehung durch eine Abtragung der vorangehenden Adenome verhütet werden könnte. Leider ist die Sensitivität sämtlicher Tests auf okkultes Blut bei der beschwerdefreien Bevölkerung bezüglich grosser Adenome gering, so dass diese Methoden zur Krebsverhütung nicht geeignet sind.

### Haben Stuhltests Zukunft?

Zurzeit ist das endoskopische Darmkrebscreening die effizienteste Methode, um Kolonkarzinome rechtzeitig in einem frühen Tumorstadium erfassen und gleichzeitig durch eine Abtragung von Adenomen die Entstehung von Karzinomen sogar verhüten zu können. Diese Sicherheit können die verschiedenen Nachweisverfahren von okkultem Blut im Stuhl nicht bieten. Obwohl vielen die Gefahr bewusst ist, im späteren Leben an einem Darmkrebs zu erkranken, ist die Akzeptanz, sich endoskopisch screenen zu lassen, dennoch oft schlecht. Diesen Leuten bietet der regelmässig durchgeführte Stuhltest eine bewiesene Möglichkeit, ihr Risiko zu reduzieren. Der Stuhltest als wenig belastende Methode wird auch in Zukunft seine Bedeutung behalten.

Für den einzelnen stehen die Sicherheit und somit die Sensitivität eines Screeningtests in der Regel bei der Wahl des Verfahrens im Vordergrund. Die neuen immunochemischen Verfahren sind diesbezüglich sicher attraktiv. Für ein Bevölkerungsscreening andererseits sind Fragen der Kosteneffizienz entscheidend. Es ist primär eine politische Frage, welchen Preis man für welchen Nutzen zu bezahlen bereit ist. Dank der grossen randomisierten Studien sind die Vorgaben bei den Stuhluntersuchungen klar. Wün-

**Tabelle 4. Prospektive Untersuchung bei asymptomatischen Personen im Alter von >50 Jahren mittels Kolonoskopie und Haemoccult®-Tests (drei Tests) nach Imperiale [6]. Die Daten der zusätzlich durchgeführten DNS-Untersuchung sind nicht aufgeführt.**

n = 2507	Karzinom	Karzinome, hochgradige Dysplasien	Fortgeschrittene Adenome	Negative Endoskopien
Kolonoskopie	31	71	418	1423
Haemoccult®	4 12,9%	10 14,1%	45 10,8%	Spezifität 95,2%

schenwert wären gute prospektive randomisierte Studien, die den zusätzlichen Nutzen und die entsprechenden Zusatzkosten neuer immunochemischer Stuhltests mit den herkömmlichen Peroxidasemethoden vergleichen. Aufgrund der diskutierten Ausgangslage mit physiologischem Blutverlust im Darm sowie nur intermittierender und meist geringer Blutung der grossen Adenome und frühen Karzinome ist eine wesentliche Effizienzverbesserung mit neuen Blutnachweismethoden kaum zu erwarten. Bessere Tumormarker im Stuhl werden gesucht. Vielversprechende Pilotdaten gibt es vor allem aus dem Bereich der Untersuchung von genetischem Material im Stuhl. Im Stuhl finden sich regelmässig Zellkerne, die von der normalen Dickdarmmukosa, aber auch von Adenomen und Tumoren abgeschilfert werden. Diese Kernfragmente können aus dem Stuhl extrahiert und

die darin enthaltene DNS untersucht werden. Mutationen dieser DNS können zeigen, ob das Material von normaler Schleimhaut oder von Karzinomen stammt. Die ersten Daten waren vielversprechend, eine spätere prospektive Studie bei asymptomatischen Personen im Screeningalter von über 50 Jahren zeigte leider, wie so oft, dass sich diese Ergebnisse in der Wirklichkeit, zumindest im Moment, nicht bestätigen lassen [7]. Interessant sind auch Daten über den immunochemischen Nachweis der M2-Pyruvatkinase, eines Enzyms, das typischerweise bei Karzinomen vorkommt. Auch hier müssen jedoch zuerst grosse Bevölkerungsstudien bei beschwerdefreien Personen beweisen, dass der Test wirklich als Screeningverfahren brauchbar ist. Erst die Zukunft wird zeigen, ob sich bewährt, worauf wir heute unsere Hoffnungen setzen.

#### Literatur

- 1 Daten der Vereinigung der Schweizer Krebsregister 1995–1999. In: Schopper D, Obrist R. Nationales Krebsprogramm 2005–2010, Bern: Oncosuisse; 2005. [www.asrt.ch](http://www.asrt.ch).
- 2 Delco FER, Bauerfeind P, Beglinger C. Hospital health care resource utilisation and cost of colorectal cancer during the first 3-years period following diagnosis in Switzerland. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:615–22.
- 3 Ouyang DL, Chen JJ, Getzenberg RH, Schoen RE: Non invasive testing for colorectal cancer. A review. *Am J Gastroent* 2005;100:1393–403.
- 4 Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *NEJM* 2000;343:1603–7.
- 5 Young GP, Macrae FA, St John DJB. Clinical methods for early detection: basis, use and evaluation. In: Young GP, Rozen P, Levin B, eds. *Prevention and early detection of colorectal cancer*. Philadelphia: W. B. Saunders; 1996. p. 241–70.
- 6 Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Turnbull BA, Ross ME, and the Colorectal Cancer Study Group. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal cancer screening in an average-risk population. *NEJM* 2004;351:2704–14.
- 7 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.
- 8 Bresalier RS. Screening techniques. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, Scharschmidt BF. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. Pathophysiology / Diagnosis / Management*. 7<sup>th</sup> edition, Philadelphia: W. B. Saunders; 2002.
- 9 Jatoi I, Anderson WF. Cancer screening. *Current Problems. Surgery* 2005;42:642–82.
- 10 Faivre JV, Dancourt V, Leujeune C, Tazi MA, Lamour J, Gerard D, et al. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology* 2004;126:1674–80.
- 11 Nadel MR, Shapiro JA, Klabunde CN, Seeff LC, Uhler R, Smith RA, et al. A national survey of primary care physicians' methods for screening for fecal occult blood. *Ann Intern Med* 2005;142:86–94.
- 12 Collins JF, Liebermann DA, Durbin TE, Weiss DG, and the VA Cooperative Study No 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.

Korrespondenz:  
 Prof. Dr. med. Urs Marbet  
 Innere Medizin /  
 Gastroenterologie  
 Kantonsspital Uri  
 Spitalstrasse 1  
 CH-6460 Altdorf  
[urs.marbet@ksuri.ch](mailto:urs.marbet@ksuri.ch)

**in der deutschen Ausgabe  
Inserat**