

# Die Gretchenfrage bei der Darmkrebsvorsorge: Stuhltest (FIT) oder Koloskopie ?

Prof. Dr. med. Urs Marbet<sup>a</sup>, Dr. med. Patrick Aepli<sup>b</sup>, KD Dr. med. Christoph Merlo<sup>c</sup>

<sup>a</sup> emeritierter Chefarzt Innere Medizin Kantonsspital Uri, European Commission Initiative on Colorectal Cancer, FMH Allgemeine Innere Medizin und Gastroenterologie

<sup>b</sup> Chefarzt Gastroenterologie Luzerner Kantonsspital, FMH Allgemeine Innere Medizin und Gastroenterologie

<sup>c</sup> Praxis für Allgemeine Innere Medizin Luzern, Zentrum für Hausarztmedizin & Community Care, Universität Luzern, FMH Allgemeine Innere Medizin

*Im vergangenen Herbst startete im Kanton Luzern das Darmkrebsvorsorgeprogramm. Dabei stehen mit der Koloskopie und dem quantitativen immunologischen Stuhltest auf Blut (FIT) zwei sehr gute Vorsorgemethoden zur Auswahl. Diese Wahlmöglichkeit hilft, dass wesentlich mehr Leute eine Darmkrebsvorsorge betreiben. Die Hausärzte/-tinnen werden gebeten, Bürger/Bürgerin bei Bedarf zu beraten, um sich dann gemeinsam für eine der beiden Vorsorgemethoden zu entscheiden (shared decision making). Dabei fungiert der Hausarzt/-in oft als Berater und Experte gleichzeitig. Deshalb ist es entscheidend, dass er/sie mit den Vor- und Nachteilen der einzelnen Methoden vertraut ist und weiss, welche Faktoren bei der Wahl wichtig sein können. Dabei ist der Stuhltest (FIT) beim Screening einer Bevölkerung mindestens so effizient wie die Koloskopie, wobei die Koloskopie bei Hochrisikogruppen klar vorzuziehen ist.*

In der Schweiz gehört das kolorektale Karzinom zu den drei häufigsten, nicht selten tödlichen Krebsarten. Im Gegensatz zur Schweiz lassen in den USA 65% eine Darmkrebsvorsorgeuntersuchung durchführen. Epidemiologische Daten<sup>1</sup> zeigen, dass sich dadurch die Häufigkeit des Darmkrebses bei der weissen Bevölkerung Amerikas im Alter über 55 Jahre in den letzten Jahrzehnten primär dank des Screenings halbiert hat. Deshalb stellt sich immer weniger die Frage, ob das Kolonkarzinom-Screening sinnvoll ist, sondern vielmehr, welche Methode für wen am geeignetsten ist.

## Wie gut ist die Koloskopie wirklich?

Das Verhindern von Darmkrebs, nicht nur das frühe Entdecken, muss das hauptsächliche Ziel der Darmkrebsvorsorge sein. Dies ist heute möglich, indem bei der Endoskopie die Darmkrebs-Vorstufen (Adenome/sessile serratierte Läsionen, hier generell unter Polypen zusammengefasst) rechtzeitig entfernt werden. Dies ist bestechend einleuchtend, sodass wir problemlos jeder und jedem die Vorsorge-Koloskopie empfehlen können. Vorsorgeprogramme zeigen aber, dass es schwierig ist, die Leute für die vorsorgliche Koloskopie zu motivieren. In einer kürzlich im New England Journal of Medicine publizierten, randomisierten Studie aus Polen, Schweden und Norwegen (NordICC)<sup>2</sup> haben sich nur 42% und in einer Studie aus Spanien<sup>3</sup> nur knapp 25% mittels Koloskopie untersuchen lassen. Zudem war der Nutzen in der randomisierten Koloskopie-Studie (NordICC) auch bei den Endoskopierte geringfügig geringer als erwartet. Nach zehn Jahren traten 31% weniger Kolonkarzinome auf und halb so viele starben am Kolonkarzinom. Diese Daten liegen im Bereich grosser Sigmoidoskopie-Vorsorgestudien, gleichzeitig aber tiefer als die bisherigen Kohortenstudien erhoffen liessen. Allerdings gibt es wesentliche Fragezeichen bezüglich Qualität der

NordICC-Studie. So waren im Gegensatz zu sämtlichen Bevölkerungsstudien und auch zur randomisierten Studie aus Spanien die Stadien der gefundenen Karzinome bei den Gescreenten kaum besser als in der Kontrollgruppe. Dies lässt vermuten, dass einige ihre Vorsorge-Koloskopie wegen bereits vorhandenen, Karzinombedingten Beschwerden machen liessen. Zudem war die Anzahl Karzinome, die nach dem Screening gefunden wurde (sogenannte Intervall-Karzinome) ungewöhnlich hoch.

## Stuhltest (FIT) hilft die Anzahl unnötiger Koloskopien deutlich zu reduzieren

Bei der Vorsorge mittels Koloskopie werden nur bei etwa 1 auf 180–200 ein Karzinom und bei etwa 1 auf 15 ein grösserer Polyp (> 1 cm) gefunden. Gut 70% der Koloskopien zeigen ein unauffälliges Resultat. Wünschenswert wäre deshalb ein Test, der die Zahl unnötiger Koloskopien mit den damit verbundenen Risiken reduzieren würde, ohne jedoch wichtige Befunde zu verpassen. Eine Möglichkeit ist, nur die Personen zu endoskopieren, bei denen Blut im Stuhl nachgewiesen wurde. Diesem Stuhltest auf verborgenes Blut haftet bei vielen Ärzten/Ärztinnen noch der schlechte Ruf des (alten und mittlerweile obsoleten) Hämoccult-Tests an. Der moderne, immunologische Nachweis von Blut im Stuhl (FIT) ist nicht nur sensibler und spezifischer und braucht deshalb keine vorangehende Diät mehr, sondern er ist auch wesentlich hygienischer und deutlich einfacher durchführbar. Hinzu kommt, dass beim quantitativen immunologischen Stuhltest die Nachweisgrenze von Blut genau festgelegt werden kann, weshalb auch die Resultate verschiedener Studien verlässlicher verglichen werden können. Verschiedene Studien zeigten zudem, dass ein FIT alle zwei Jahre verglichen mit dem jährlichen Test praktisch gleichwertig ist. In einer riesigen Kohortenstudie aus dem Norden Italiens<sup>4</sup> war

die Inzidenz des Kolonkarzinoms bei den Teilnehmenden nach zehn Jahren 31% tiefer und die Karzinom bezogene Mortalität sogar gut 60% tiefer; Resultate, die mit den Ergebnissen verschiedener Koloskopie-Studien durchaus vergleichbar sind. Dies ist umso erstaunlicher, da die Sensitivität für Blut tief gewählt war (positiver Blutnachweis  $\geq 20$  ug Hämoglobin/g Stuhl, entsprechend 100 ug Hb/ml Puffer). Wir wissen aber heute, dass mit einer höheren Sensitivität weniger Karzinome und grosse Polypen verpasst werden<sup>5,10</sup>, weshalb die Mehrheit der Programme heute tiefere Schwellen benutzen (so auch im Luzerner Vorsorgeprogramm: positiver Blutnachweis  $\geq 10$  ug Hämoglobin/g Stuhl entsprechend 50 ug Hb/ml Puffer). Dadurch steigt allerdings die Zahl unnötiger Koloskopien leicht an. Ähnlich den meisten Koloskopie-Studien waren in den Studien aus Italien und Spanien 60% bis 70% der Karzinome in einem frühen Stadium ohne Befall von Lymphknoten oder Fernmetastasen, was einerseits die Mortalität senkt, andererseits aber auch eine Bestrahlung oder Chemotherapie seltener nötig macht.

## FIT in Bevölkerungsstudien der Koloskopie auf die Dauer überlegen

Bisher gibt es nur wenige prospektive randomisierte Studien, welche Koloskopie und FIT direkt vergleichen. Von der spanischen Studie<sup>3</sup> kennen wir nur die Daten der ersten Screeningrunde. In dieser wurden mit Koloskopie und FIT ähnlich viele Karzinome gefunden, von denen 70% bei beiden Methoden in einem frühen Stadium ohne Lymphknotenbefall und ohne Fernmetastasen waren. Es brauchte jedoch nur gerade 18 Koloskopien, um bei einem positiven FIT ein Karzinom zu finden. Allerdings wurden mit nur einem Test weniger grosse Polypen gefunden. Die Teilnehmerate, die für den Erfolg jedes Vorsorgeprogramms entscheidend ist, war beim FIT jedoch wesentlich besser.

Dies belegt auch eine holländische Langzeitstudie<sup>6</sup>. Bereits nach wenigen Jahren wurden dort in der Bevölkerungsgruppe mit offeriertem FIT nicht nur mehr Karzinome, sondern auch mehr grosse Polypen gefunden (intention to screen Analyse). Wurden nur die Gescreenten ausgewertet, so war die Zahl gefundener Karzinome beim FIT noch stets höher, nicht aber die Anzahl grosser Polypen, die bei der Koloskopie-Gruppe leicht höher ausgefallen ist. Vor allem sogenannte sessile serratierte Läsionen wurden beim FIT häufiger verpasst, ohne dass wir die Bedeutung hiervon zurzeit klar wissen.

## Koloskopie empfohlen bei erhöhtem Darmkrebsrisiko

Die Vergleiche zwischen FIT und Koloskopie stimmen für die beschwerdefreie Bevölkerung mit durchschnittlichem

Karzinomrisiko (mögliche Risikofaktoren siehe Tabelle 1), dort können die beiden Vorsorgemethoden als «gleich gut» bezeichnet werden. Im Falle eines sehr hohen Karzinomrisikos sinkt die Zahl unnötiger Koloskopien jedoch massiv. So fand sich in einer Studie von Imperiale<sup>7</sup> bei jeder vierten Person mit einem hohen Karzinomrisiko (Risiko-Score > 6) anlässlich der Vorsorge-Koloskopie ein fortgeschrittener Polyp, während dies bei sehr tiefem Risiko in weniger als 2% der Fall war. Auch in der Studie von Wang<sup>8</sup> mit gegen 2500 Karzinomen war die Gefahr, dass ein Karzinom während zehn Jahren auftritt, bei Leuten mit einem hohen Risiko-Score mehr als doppelt so hoch als bei tiefem Risiko-Score. Bei hohem Karzinomrisiko lohnt es sich daher, die Koloskopie dem FIT als Vorsorgemethode vorzuziehen, da hierbei sehr häufig relevante Vorstufen (Polypen) gefunden und in gleicher Sitzung abgetragen werden

können. Andererseits ist die Zahl unnötiger Koloskopien sehr hoch bei Personen mit tiefem Darmkrebsrisiko. Da braucht es gegen 100 Koloskopien, um nur schon einen grossen Polypen zu finden und wohl gegen 1000, um ein Karzinom zu verhindern. Bei tiefem Karzinomrisiko könnten somit durch eine Vorsorge mittels FIT anstelle Koloskopie sowohl enorme Kosten als auch Manpower eingespart werden.

## Schwierigkeiten und Gefahren von FIT und Koloskopie

FIT ist eine elegante, einfache und gleichzeitig sehr effiziente Darmkrebsvorsorge-Methode. Entscheidend ist allerdings, dass ein positiver Stuhltest zeitnah (mittels Koloskopie) abgeklärt wird. In einer Kampagne von pharma Suisse fand sich in 25% der positiven FITs ein grosser Polyp oder sogar ein Karzinom<sup>9</sup>. Die Kolosko-

**Tabelle 1**

Wer hat ein tiefes, wer ein hohes Risiko in seinem Leben, an einem Kolonkarzinom zu erkranken? Mögliche Wertungen verschiedener Risikofaktoren.

Potentielle Risikofaktoren	Wertungs-Score nach Imperiale <sup>7</sup>		Wertungs-Score nach Wang <sup>8</sup>	
<b>Alter</b>	< 55 Jahre	0		
	55 – < 60 Jahre	1		
	60 – < 65 Jahre	2		
	65 – < 70 Jahre	3		
	70 oder > 70 Jahre	4		
<b>Geschlecht</b>	Frau	0		
	Mann	1		
<b>1° Verwandter mit kolorektalem Karzinom</b>	Nein	0	Nein	0
	Ja	1	Ja	1
<b>Taillenumfang</b>	Männer < 95 cm Frauen < 87,9 cm	0		
	Männer 95 bis < 119,9 cm Frauen 87,9 bis < 110 cm	1		
	Männer = oder > 119,9 cm Frauen = oder > 110 cm	2		
<b>Body-Mass-Index</b>			bis 25 kg/m <sup>2</sup>	0
			>25 kg/m <sup>2</sup>	1
<b>Grösse</b>			klein bis Durchschnitt	0
			überdurchschnittlich gross	1
<b>Rauchen</b>	Nicht Raucher	0	< 5 Packungsjahre	0
	< 30 Packungsjahre	2	> = 5 Packungsjahre	1
	> = 30 Packungsjahre	4		
<b>Sport</b>			> = 30 Minuten/Tag	0
			< 30 Minuten/Tag	1
<b>Alkohol</b>			Frauen < 14g/Tag Männer < 28g/Tag	0
			Frauen >= 14 g/Tag Männer >= 28 g/Tag	1
<b>Ernährung</b>			gesunde Ernährung	0
			wenig Früchte und Gemüse	1
<b>Aspirin</b>			=> 2 Tbl/Woche	0
			< 2 Tbl/Woche	1

Nach Imperiale: sehr tiefes Risiko 0, tiefes Risiko 1–3, mittleres Risiko 4–6, hohes Risiko > 6

Nach Wang: sehr tiefes Risiko <2, tiefes Risiko 2–3, mittleres Risiko 4–5, hohes Risiko >6

pie sollte daher jeweils innerhalb weniger Wochen erfolgen (bei einer Verzögerung der Abklärung von sechs Monaten zeigten sich die gefundenen Karzinome bereits in einem fortgeschritteneren Stadium). Leider ist die zeitnahe Abklärung positiver FITs mitnichten selbstverständlich, da als Ursache allzu oft benigne Erkrankungen wie zum Beispiel Hämorrhoiden angenommen werden. Ein weiteres, grosses Problem ist die Adhärenz. Da mittels eines einzelnen FIT grosse Polypen und selten sogar auch Karzinome verpasst werden können, ist die Wiederholung des Tests alle zwei Jahre enorm wichtig. Ohne Erinnerung würden nur wenige Personen regelmässig alle zwei Jahre ihren FIT machen. Hier helfen die kantonalen Vorsorgeprogramme, welche nicht nur an den fälligen Test erinnern, sondern diesen den entsprechenden Personen gleich auch zuschicken. Hiermit können Teilnahme-raten von über 80% erreicht werden.

Die Koloskopie ist ein invasiver Test mit einer unangenehmen Vorbereitung. Dies schreckt viele davon ab, eine endoskopische Vorsorge durchführen zu lassen. Die tiefe Teilnehmerate in Europas Vorsorgeprogrammen ist das grösste Problem der endoskopischen Vorsorge. Gerade bei Leuten mit hohem Darmkrebsrisiko kann die Koloskopie jedoch bei vielen das Karzinom oder zumindest eine Bestrahlung und/oder Chemotherapie ersparen. Leider treten bei der Koloskopie selten auch Komplikationen wie Blutungen oder Perforationen auf (beides v.a. nach der Abtragung von Polypen). Diese Komplikationen können heutzutage meist endoskopisch behandelt werden, gelegentlich wird aber trotzdem eine notfallmässige Operation erforderlich. Dieses Komplikationsrisiko ist hauptsächlich bei Leuten

mit tiefem Karzinomrisiko relevant, da in dieser Gruppe die meisten «unnötigen» Endoskopien durchgeführt werden und eine durch die Vorsorge bedingte Operation deshalb umso tragischer wäre. Auch bei der Koloskopie ist die Adhärenz ein Problem. In einer eigenen Langzeitstudie kamen weniger als 50% rechtzeitig zur nötigen Kontroll-Koloskopie oder dem nächsten Screening nach zehn Jahren.

### Was bringt die Zukunft?

Die wichtigsten beiden Fragen, die bald geklärt werden müssen, sind Startzeitpunkt sowie Dauer der Darmkrebsvorsorge. Da wir heutzutage auch im hohen Alter zunehmend eine gute Lebensqualität haben und der Dickdarmkrebs mit steigendem Alter immer häufiger auftritt, sollte die Vorsorge wenigstens bis 75 Jahre oder bis zu einer vermuteten, qualitativ guten Lebenserwartung von 10 Jahren angeboten werden. Daten aus den USA zeigen zudem, dass Darmkrebs in den letzten Jahren auch bei jüngeren Menschen (< 50 Jahren) immer häufiger wird. Vor allem Übergewichtige mit früh diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ II und familiärer Tumorbelastung sind gefährdet, sodass speziell bei dieser Population zumindest der frühzeitige Vorsorgebeginn überlegt werden sollte (was aktuell jedoch noch ausserhalb den kantonalen Vorsorgeprogrammen erfolgen müsste, da bisher lediglich Personen zwischen 50 und 69 Jahren eingeschlossen werden können). Mittelfristig wird generell ein früherer Start der Vorsorge diskutiert werden müssen (z.B. Start ab Alter 45).

Die Zukunft wird uns auch bessere Vorsorgetests bringen. Studien aus den Vereinigten Staaten zeigten, dass

die Kombination FIT und Tumor DNA im Stuhl die Sicherheit der Vorsorge erhöht. Längerfristig ist zu hoffen, dass es auch brauchbare Bluttests geben wird, da diese von der Bevölkerung zur Vorsorge oft besser akzeptiert werden. Die flexible Sigmoidoskopie ist trotz nachgewiesenem Nutzen in der Schweiz unbeliebt und wird innerhalb den kantonalen Vorsorgeprogrammen auch nicht angeboten. Aufgrund der Strahlenbelastung repetitiv durchgeführter CT-Kolographien macht diese Untersuchung zur Vorsorge nur in Spezialsituationen Sinn und auch die Kapselendoskopie dürfte sich kaum durchsetzen.

Nicht selten wird bemängelt, dass noch keine Studie zeigen konnte, dass die Darmkrebsvorsorge die Lebenserwartung verbessert. Während der Beobachtungszeit von 10 Jahren starben in der NordICC Studie<sup>2</sup> 11% der Personen, jedoch nur 0.31% an einem Kolonkarzinom. Dies zeigt, wie schwierig es ist und wie riesig die Studie sein müsste, um durch eine Verhinderung des Todes am Kolonkarzinom statistisch eine signifikante Verlängerung des Überlebens abzubilden. Nicht die Verlängerung des Lebens, sondern die Verbesserung der Lebensqualität ist jedoch bei der Darmkrebsvorsorge entscheidend. Nicht an Krebs zu erkranken und keine Chemotherapie zu brauchen, sind entscheidende Faktoren unserer Lebensqualität. Nebst den Krebserkrankungen dürfte einzig die Demenz unsere Lebensqualität mehr bedrohen. Zum Glück stehen uns aber beim Darmkrebs gute Methoden zur Verfügung, diesen zu verhindern oder belastende Therapien zu vermeiden, also sollten wir sie unbedingt auch nutzen!

**Tabelle 2**  
Vergleich Koloskopie und quantitativer immunologischer Stuhltest (qFIT)

qFIT		Koloskopie	
Vorteile	Nachteile	Vorteile	Nachteile
bessere Akzeptanz	Wiederholung alle 2 Jahre notwendig	Wiederholung nur alle 10 Jahre notwendig (sofern keine oder max. 4 Polypen < 1 cm Grösse und histologisch kein Nachweis von hochgradigen Dysplasien)	unbeliebt, unangenehm, invasiv
weniger unnötige Koloskopien	ohne Wiederholung werden mehr Karzinome verpasst	direkte Abtragung der Polypen möglich	Komplikationen (Blutungen, Perforationen)
spart Kosten	etwa 6% haben einen positiven Test, diese brauchen zwingend eine Koloskopie		teuer
spart Manpower (gegen 80% brauchen nie eine Koloskopie)			personalintensiv
einfach zu Hause durchführbar			bedingt (kurzen) Arbeitsausfall
bei tiefem Karzinomrisiko vorzuziehen		bei hohem Karzinomrisiko sehr empfehlenswert	

## Literatur

1. Siegel RL, Fedewa SA, Anderson WF et al: Colorectal cancer incidence patterns in the United States, 1974-2013. J Natl Cancer Inst 2017; 109(8):djw322. Doi: 10.1093/jnci/djw322.
2. Bretthauer M, Loberg M, Wieszczy et al: Effect of colonoscopy screening on risks of colorectal cancer and related death. New Engl J Med 2022; 387: 1547-1556.
3. Quintero E, Castells A, Bujanda L et al: Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. New Engl J Med 2012; 366: 697-706.
4. Baldacchini F, Bucchi L, Giuliani O et al: Effects of attendance to an organized fecal immunochemical test screening program on the risk of colorectal cancer: an observational cohort study. Clin Gastroenterol Hepatol 2022; 20: 2373-2382.
5. Selby K, Levine EH, Doan C et al: Effect of sex, age, and positivity threshold on fecal immunochemical test accuracy: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2019; 157: 1494-1505.
6. Grobbee EJ, van der Vlugt M, van Vuuren et al: Diagnostic yield of one-time colonoscopy vs one-time flexible sigmoidoscopy vs multiple rounds of mailed fecal immunohistochemical tests in colorectal cancer screening. Clin Gastroenterol Hepatol 2020; 18: 667-675.
7. Imperiale TF, Monahan PO, Glowinski EA, Ransohoff DF: Derivation and validation of a scoring system to stratify risk for advanced colorectal neoplasia in asymptomatic adults. Ann Intern Med 2015; 163: 339-346.
8. Wang K, Ma W, Wu K et al: Long-term colorectal cancer incidence and mortality after colonoscopy screening according to individuals' risk profiles. J Natl Cancer Inst 2021; 113: 1177-1185.
9. Marbet UA: Aktueller Stand des Kolonkarzinomscreenings. Schweiz. Gastroenterol. 2020; 1: 42-50.
10. Imperiale TF, Gruber RN, Stump TE et al: Performance characteristics of fecal immunochemical tests for colorectal cancer and advanced adenomatous polyps: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2019; 170: 319-329.

## Autoren



*Prof. Dr. med. Urs Marbet*



*Dr. med. Patrick Aepli*



*KD Dr. med. Christoph Merlo*

### **Kontaktadresse:**

Prof. Urs Marbet  
Gruonmätteli 6  
6454 Flüelen  
marbet@bluewin.ch