



Interview mit Professor Otmar D. Wiestler

Wissenschaftlicher Stiftungsvorstand und
Vorstandsvorsitzender des Deutschen
Krebsforschungszentrums Heidelberg



Prof. Dr. J. F. Riemann (**JFR**) sprach mit Prof. Dr. Otmar D. Wiestler (**ODW**), dem wissenschaftlichen Stiftungsvorstand und Vorstandsvorsitzenden des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg, über die Zukunft der Prävention, insbesondere der Darmkrebsprävention. An der Bearbeitung des Interviews hat Prof. Hermann Brenner, Leiter der Abteilung Klinische Epidemiologie und Altersforschung am DKFZ, mitgewirkt.

JFR: Mit dem neuen KFRG sind politisch die Weichen für ein bundesweites Einladungsverfahren u. a. zur Darmkrebsvorsorge und Früherkennung gestellt worden. Nach allem was wir aus Nachbarländern wissen, könnte sich damit gegenüber dem bisher opportunistischen Screening die Teilnehmerzahl deutlich erhöhen. Das deutsche bisher opportunistische bi-modale Angebot von Stuhltest und Koloskopie trägt der Tatsache Rechnung, dass invasive Maßnahmen von einem Großteil der Bevölkerung nicht akzeptiert werden und auch niedrighschwellige Angebote weiterhin erforderlich sind. Zirka 60-70% der asymptomatischen Bevölkerung benötigt allerdings die Darmspiegelung auch nicht, da keine suspekten Läsionen gefunden werden. So müssten eigentlich in Zukunft immer mehr zuverlässige und sichere Filter eine entscheidende Rolle spielen, um echt Betroffene entdecken zu können.

Welche Voraussetzungen müssen nicht invasive Tests grundsätzlich erfüllen, wenn sie als Filter zuverlässig nicht nur sicher Karzinome, sondern auch ihre gefährlichen Vorstufen, die fortgeschrittenen Adenome entdecken sollen?

ODW: Sie sollten zum einen die fortgeschrittenen Vorstufen möglichst vollständig erfassen (hohe Sensitivität); auf der anderen Seite sollte die Rate der falsch positiven Befunde nicht unakzeptabel hoch sein.

JFR: Mit der Einführung des immunologischen Stuhltests (i-FOBT, FIT) wird zwar eine deutliche Verbesserung im Hinblick auf die Sensitivität der Detektion relevanter Läsionen bei gleicher Spezifität wie der bisher eingesetzte Guajak-basierte Stuhltest (g-FOBT) erreicht. Ist aber ein allgemeines Screening nach Schrotschussmuster vor dem Hintergrund zunehmend personalisierter und individualisierter Vorgehensweisen in anderen Bereichen der Medizin noch zeitgemäß? Oder: kann das Screening daraus lernen und wenn ja wie?

ODW: Im Moment müssen wir mit dem beginnen, was verfügbar und geprüft ist. Die Möglichkeiten der Risikostratifizierung werden auch in der Vorsorge immer besser. So wurden und werden unter anderem auch von den Epidemiologen am DKFZ Verfahren entwickelt, mit denen in Zukunft die Vorsorge noch gezielter eingesetzt werden kann.

JFR: Gerade hat in den USA ein neuer DNA-Stuhltest als „Cologuard“ für Aufsehen gesorgt. Sind Stuhlteste auf mittlere Sicht nicht ein Abstellgleis? Hantieren mit Stuhl ist vielen Menschen eher unangenehm.

ODW: Im Grunde wäre ein Stuhltest, der mit hoher Sensitivität und hoher Spezifität Tumoren und Tumorstufen anzeigt, ideal. Nicht wenige Menschen scheuen sich vor einer Darmspiegelung. Außerdem ist eine Darmspiegelung eine sehr aufwendige Untersuchung, die man natürlich nicht durchführen würde, wenn sie nicht notwendig ist. Da Zellen und andere Bestandteile der Darmschleimhaut in den Stuhl gelangen, ist der Stuhl im Prinzip ein ideales Medium, um nach Veränderungen zu suchen. Ich glaube, dass das Hantieren mit Stuhl in dem Zusammenhang Menschen durchaus zumutbar ist.

JFR: Die bisherigen Bluttests auf molekularer Basis sind noch zu ungenau, erfassen kaum Vorstufen und sind zu teuer. Wäre das zunehmende Erkennen krebsspezifischer somatischer Genmutationen wie z.B. BRAF, FBXW, KRAS, PIK3CA oder SRC ein Schritt in die richtige Richtung? Ist eine solche Entwicklung dann noch für ein allgemeines Screening geeignet?

ODW: Die Suche nach Mutationen in Körperflüssigkeiten oder Körperaussonderungen ist ein faszinierendes neues Gebiet der Biomarker-Entwicklung. Falls uns Tests zur Verfügung stehen, die nicht nur mit hoher Empfindlichkeit, sondern auch mit hoher Wahrscheinlichkeit das Vorliegen von Krebszellen oder Erbgut von Krebszellen im Stuhl anzeigen, sind sie eine interessante Alternative für das Screening-Verfahren. Nach meiner Einschätzung ist dieses Gebiet allerdings noch nicht so weit, dass man es unter Screening-Gesichtspunkten wirklich einsetzen könnte.

JFR: Lässt sich unter Umständen das bisher schon risikoadaptierte Vorgehen bei familiärer oder genetischer Belastung ggf. noch weiter präzisieren?

ODW: Im Hinblick auf den erheblichen Aufwand und die nach wie vor vorhandene Scheu vieler Menschen gegenüber Vorsorgeuntersuchungen ist ein risikoadaptiertes Vorgehen in meinen Augen sehr, sehr wichtig. Wenn es uns gelänge, Menschen viel besser nach ihrem individuellen Risiko zu befunden oder einzuteilen, würde das wahrscheinlich die Effizienz und den Erfolg von Vorsorgeuntersuchungen weiter steigern. Menschen mit einem familiär erhöhten Krebsrisiko könnten dafür eine sehr interessante Zielgruppe sein. Wir planen am NCT derzeit Pilotstudien mit dieser Gruppe und starten im Rahmen des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung gerade eine große multizentrische Studie zu dieser wichtigen Thematik.

JFR: Werden nach Ihrer Ansicht andere bildgebende Verfahren wie z.B. die Kapselendoskopie oder die MR-Colonographie im Angebotsspektrum zur Vorsorge und Früherkennung einen Stellenwert bekommen? Die Technik dazu wird immer ausgefeilter. In den USA hat die FDA z. B. der Kapsel für bestimmte Indikationen schon das „GO“ gegeben.

ODW: Im Prinzip stellen bildgebende Verfahren, die einen endoskopischen Eingriff (Koloskopie) ersetzen, eine interessante Alternative für die Menschen, aber auch für die Untersucher dar. Bislang ist die Qualität dieser Untersuchungen letztlich am Problem der Darmentleerung gescheitert. Falls das Problem gelöst werden kann, sind bildgebende Verfahren eine mögliche Alternative, die man nicht aus dem Auge verlieren sollte.

JFR: Könnte die Nanotechnologie einen Fortschritt bedeuten? So war in den PNAS zu lesen, dass genexperimentell über die Entwicklung lebender Überwachungsinstrumente mit Hilfe von genetischen Erinnerungssystemen nicht nur unterschiedlichste Diagnosen gestellt, sondern auch Erkrankungen früher erkannt werden können.

ODW: Empfindliche Detektionssysteme, die Nanotechnologie oder andere sensible gewebebasierte Nachweisverfahren nutzen, sind potenziell interessant. Allerdings sind all diese Verfahren noch in der Entwicklung und von der Routineanwendung entfernt.

JFR: Nach all den angesprochenen Entwicklungsmöglichkeiten: wohin und wie wird sich die Darmkrebsvorsorge und -Früherkennung entwickeln, unabhängig vom Goldstandard der Koloskopie? Wäre nicht ein Fernziel, die Darmspiegelung nur

noch den Menschen anzubieten, die einen relevanten Befund bzw. ein familiäres oder genetisches Risiko haben?

ODW: Nach meiner Einschätzung ist es in der Tat ein wichtiges Ziel, das individuelle Risiko von Menschen noch besser und zuverlässiger zu erfassen, bevor man eine Darmspiegelung anbietet. Inwieweit sich das umsetzen lässt, wird davon abhängen, ob wir in nächster Zeit solche Biomarker in die Hand bekommen und validieren können.

JFR: 50 Jahre Krebsforschungszentrum Heidelberg sind eine lange Zeitspanne. Was war für Sie auf dem Gebiet der Prävention der wichtigste Fortschritt und wo erwarten Sie in den nächsten Jahren weitere?

ODW: Der wichtigste Fortschritt auf dem Gebiet der Prävention war sicher die Erforschung der Rolle von humanen Papillomviren für die Entstehung von Gebärmutterhalskrebs und anderen menschlichen Krebserkrankungen, die Harald zur Hausen auf so grandiose Weise vorangetrieben hat. Ich halte den prophylaktischen Impfstoff gegen tumorassoziierte menschliche Papillomviren, mit dem über 200 Millionen Menschen weltweit immunisiert sind, für eine der größten Errungenschaften auf dem Gebiet der Krebsprävention überhaupt. Weitere Beispiele werden hoffentlich folgen. Ein zweites Beispiel aus dem DKFZ, was man nicht außer Acht lassen sollte, sind die großen Erfolge auf dem Gebiet der Tabakprävention, die vor allem Frau Pötschke-Langer aus unserem Hause zu verdanken sind.

JFR: Herr Prof. Wiestler, ganz herzlichen Dank für dieses informative und zukunftsweisende Gespräch, das unsere User sicher mit Spannung auf die Reise in die Zukunft der Prävention mitnehmen wird.