



## Interview mit Frau Prof. Dr. Ulrike Haug

Leiterin der Abteilung für Klinische  
Epidemiologie am Leibniz-Institut  
für Präventionsforschung und  
Epidemiologie – BIPS, Bremen



\*\*\*\*\*

### Immunologische Stuhlteste – Fortschritt in der Darmkrebsfrüherkennung

\*\*\*\*\*

Prof. Dr. Ulrike Haug ist ausgewiesene Expertin in der Präventionsforschung. Nach dem Studium der Pharmazie war sie lange in der Abteilung für Klinische Epidemiologie und Altersforschung am DKFZ in Heidelberg unter Leitung von Prof. Hermann Brenner tätig. Nach einem Forschungsaufenthalt im Minneapolis USA arbeitete sie in der Abteilung für Präventive Onkologie und am Krebsregister Baden- Württemberg am DKFZ in Heidelberg. Seit 2015 ist sie Leiterin der Abteilung für Klinische Epidemiologie am Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS in Bremen. Mit Frau Prof. Haug (UH) sprach Prof. Dr. J. F. Riemann (JFR), Vorstandsvorsitzender der Stiftung LebensBlicke.

**JFR:** Sie sind seit vielen Jahren in der Präventionsforschung engagiert und haben sich u.a. mit Stuhltests als niedrig-schwellige Darmkrebsvorsorgeuntersuchungen beschäftigt. Was hat Ihr Interesse an dieser Materie hervorgerufen?

**UH:** Mein Interesse galt immer schon der Krebsprävention und dabei ganz besonders der Darmkrebsfrüherkennung, weil sie so viel Potenzial bietet: nicht nur das Versterben an Darmkrebs kann verhindert werden, sondern schon das Auftreten der Erkrankung kann vermieden werden. Mit der Koloskopie ist zwar eine äußerst effektive Methode zur Darmkrebsfrüherkennung verfügbar, aber sie wird nur von einem kleinen Teil der Zielbevölkerung in Anspruch genommen. Menschen, die sich gesund fühlen, fehlt einfach oft die entsprechende Motivation oder Einsicht dazu. Daher fand ich es immer schon relevant, auch die Forschung zu niedrig-schwelligeren Angeboten wie Stuhltests voranzutreiben. Der Gastroenterologe Sidney Winawer hat es auf den Punkt gebracht mit den Worten „The best test is the test that gets done“.

**JFR:** Langezeit galt der g-FOBT als wichtigster Eckpfeiler, während in Nachbarländern bereits seit Jahren mit dem empfindlicheren immunologischen Test i-FOBT gearbeitet wird. Warum waren wir in Deutschland so unbeweglich?

**UH:** Es mag dafür verschiedene Erklärungsansätze geben. Mein Eindruck war, dass man nach der Einführung der Früherkennungs-Koloskopie im Jahr 2002 zunächst keinen Handlungsbedarf für eine weitere Neuerung gesehen hat. Erst als sich nach und nach zeigte, dass die Teilnehmerate an der Früherkennungs-Koloskopie deutlich niedriger ist als erhofft, richtete sich die Aufmerksamkeit wieder verstärkt auf den Stuhltest – und damit auf den i-FOBT, der sich zwischenzeitlich in vielen Studien als bessere Alternative zum g-FOBT bewährt hatte.

**JFR:** Die Holländer sind uns da um Längen voraus. Was ist das Besondere am niederländischen Screening?

**UH:** Das niederländische Programm wurde über viele Jahre hinweg durch ein interdisziplinäres Expertengremium konzipiert und die einzelnen Komponenten mittels zahlreicher Pilotstudien getestet und optimiert. Das Ergebnis ist wirklich beeindruckend: Eine zentrale IT steuert den gesamten Prozess, von dem direkten Versenden der Teströhrchen an die Zielbevölkerung, über die Erinnerungsschreiben, die Information des Hausarztes bis hin zur Vergabe von Koloskopie-Terminen an Personen mit positivem Testergebnis. Die Teilnehmeraten liegen im bevölkerungsweiten Programm – wie schon bei den Pilotstudien zuvor – bei deutlich über 60%. Abweichungen von den angestrebten Werten wichtiger Prozessparameter, wie es beispielsweise anfangs bei der Positivitätsrate der Fall war, werden dank eines systematischen und engmaschigen Monitorings zeitnah erkannt und können durch das Programm dann reguliert werden.

**JFR:** Zum 1. April wird nun auch bei uns der i-FOBT in die Regelversorgung eingeführt. Welche Vorteile hat er gegenüber dem bisher gültigen g-FOBT?

**UH:** Der i-FOBT erkennt sowohl Darmkrebs als auch dessen Vorstufen zuverlässiger als der g-FOBT. Hinzu kommt, dass für den Test nur eine Stuhlprobe (und nicht drei an verschiedenen Tagen) gesammelt werden muss und die Probensammlung insgesamt hygienischer ist. Auch ist keine Ernährungseinschränkung erforderlich, da das Ergebnis nicht durch Substanzen wie Vitamin C verfälscht wird. Dementsprechend sind die Teilnehmeraten für den i-FOBT höher als für den g-FOBT, was die Effektivität des Verfahrens zusätzlich begünstigt.

**JFR:** Der g-FOBT verfügt über die höchste Evidenz, die ein Testverfahren durch große Langzeitstudien erreichen kann. Kann man diese Evidenz so einfach auf den i-FOBT übertragen?

**UH:** Ja, ich denke die Evidenz lässt sich gut auf den i-FOBT übertragen, zumal beide Testverfahren auf dem gleichen Marker basieren, d.h. auf Hämoglobin im Stuhl, nur weisen sie Hämoglobin unterschiedlich nach. Der immunologische Nachweis ist bei gleicher Spezifität sensitiver und auch die Teilnahmerate ist höher. Insofern kann man davon ausgehen, dass der i-FOBT in diesen Studien sogar noch besser abgeschnitten hätte als der g-FOBT. Entsprechende Studien lassen sich jedoch heute nicht mehr durchführen, denn es wäre unethisch, einer Kontrollgruppe den Test vorzuenthalten. Dies ging nur bei den Studien zum g-FOBT vor vielen Jahren, denn damals war der Nutzen des Stuhlbluttests noch nicht belegt.

**JFR:** Die Schwellenwerte (cut-off) des i-FOBT sind einstellbar. Laut G-BA-Beschluss muss der i-FOBT analog zum g-FOBT eine mindestens 90%-ige Spezifität haben. Welche Schwellenwerte sind dann für die Sensitivität erforderlich, die ein zugelassener i-FOBT haben muss?

**UH:** Der Schwellenwert für Hämoglobin im Stuhl bestimmt gleichzeitig die Spezifität und die Sensitivität des Tests. Er legt sozusagen fest, welche Hämoglobin-Werte als „normal“ bzw. als „erhöht“ betrachtet werden. Wenn man den Schwellenwert niedriger ansetzt, fällt der Test öfter positiv aus. Dadurch wird der Test zwar sensitiver für Darmkrebs bzw. Darmkrebsvorstufen, aber gleichzeitig auch unspezifischer, d.h. es gibt auch mehr falsch-positive Testergebnisse. Die bisherige Bestimmung des G-BA, dass der i-FOBT eine mindestens 90%-ige Spezifität haben soll, ist noch recht grob. Es wäre sinnvoll, dass es dazu in der weiteren Ausgestaltung des Programms noch eine konkretere Festlegung gibt. Wenn der Schwellenwert beispielsweise so eingestellt wird, dass die Spezifität genau 90% beträgt, liegt die Sensitivität (für Darmkrebs) bei ca. 85% oder höher. Wenn der Schwellenwert aber so eingestellt wird, dass die Spezifität über 95% beträgt, würde die Sensitivität für Darmkrebs nur bei 70% oder niedriger liegen. Dies wäre zwar alles im Rahmen der aktuellen G-BA-Bestimmung, würde aber zu einer Heterogenität in der Früherkennung führen. In den Niederlanden wurde ein einheitlicher, konkreter Schwellenwert festgelegt, der mit einer Spezifität von ca. 95% und einer Sensitivität für Darmkrebs von ca. 75% einhergeht.

**JFR:** Die Diskussion vor der Einführung war sehr kontrovers, da es zwei Anwendungsmöglichkeiten, eine qualitative und eine quantitative gibt. Der G-BA hat sich für die Einführung des

quantitativen Tests ausgesprochen. Was sind die wichtigsten Gründe für diese Entscheidung?

**UH:** Der wichtigste Grund ist die Qualitätssicherung. Quantitative Tests werden im Labor ausgewertet und damit ist der Schwellenwert durch das Programm kontrollierbar und steuerbar. Bei den qualitativen Tests hingegen liegt die Festlegung des Schwellenwertes in den Händen der Hersteller, d.h. in der Produktion der einzelnen Tests. Dies führt zu großen, unkontrollierbaren Schwankungen im Schwellenwert, wie es mehrfach durch Studien gezeigt wurde – ein Zustand, der für ein qualitätsgesichertes Screening nicht akzeptabel ist. Dementsprechend raten auch die europäischen Leitlinien zur Qualitätssicherung in der Darmkrebsfrüherkennung zu quantitativen i-FOBTs.

**JFR:** Welche Gründe waren für Sie maßgebend, den quantitativen Test zu favorisieren?

**UH:** Ausschlaggebend waren die oben genannten Gründe der Qualitätssicherung. Perspektivisch könnte ich mir außerdem vorstellen, dass sich mit dem quantitativen Test neue Wege auf tun werden, wie die Darmkrebsfrüherkennung noch effektiver gestaltet werden kann.

**JFR:** Welche Anforderungen an ein Labor sind für die Zulassung erforderlich? Sind aus Ihrer Sicht genügend Kapazitäten vorhanden?

**UH:** Was die Zulassungsvoraussetzungen betrifft, fände ich es sinnvoll, die Erfahrungen aus den Ländern zu nutzen, die das Screening mit den i-FOBT bereits erfolgreich umsetzen. Genügend Kapazitäten sind sicher vorhanden, denn die Analytik lässt sich effizient gestalten. In Frankreich beispielsweise werden die i-FOBTs der gesamten Nation in einem einzigen Labor in Paris ausgewertet, was der Standardisierung und Qualitätssicherung natürlich entgegenkommt.

**JFR:** Widerstände kamen vor allem aus dem Bereich der bisherigen Anwender, die sich in die Rolle der „Erfüllungsgehilfen“ von Laborärzten gedrängt sehen. Wie kann man ihnen gegenüber argumentieren?

**UH:** Ich denke, es sollte die oberste Priorität aller Beteiligten sein, dass das Potenzial der Darmkrebsfrüherkennung bestmöglich ausgeschöpft wird – und dabei spielt Qualitätssicherung eine zentrale Rolle. Die beratende Funktion der anderen Ärzte ist nach wie vor sehr wichtig und sollte entsprechend honoriert werden; insbesondere ist es beispielsweise eine bedeutende Aufgabe, dafür Sorge zu

tragen, dass Patienten ein positives Testergebnis koloskopisch abklären lassen.

**JFR:** Sie haben den gemeinsamen Darmkrebs-Präventionspreis der Dtsch. Krebsstiftung, der Stiftung LebensBlicke und der DKG gewonnen. Herzlichen Glückwunsch! Könnten Sie uns bitte den wesentlichen Inhalt Ihrer Bewerbungsarbeit skizzieren?

**UH:** Bei der Arbeit geht es um den Einsatz quantitativer i-FOBTs in der Darmkrebsfrüherkennung. Bislang wird empfohlen, die Stuhluntersuchung alle ein bis zwei Jahre durchzuführen. In der Arbeit konnte gezeigt werden, dass ein längeres Untersuchungsintervall von bis zu fünf Jahren möglicherweise den gleichen Nutzen bringt, vorausgesetzt der Test wird empfindlicher eingestellt. Durch ein längeres Untersuchungsintervall wäre es für Teilnehmer wesentlich einfacher, den Anforderungen des Programms dauerhaft gerecht zu werden und maximal davon zu profitieren. Außerdem müsste dann seltener zum Screening eingeladen werden und somit würde sich der Organisationaufwand, der mit dem Screening-Programm einhergeht, reduzieren.

**JFR:** Sie leiten inzwischen die bedeutende Abteilung „Klinische Epidemiologie“ am Leibniz-Institut für Präventionsforschung - BIPS in Bremen. Welche Schwerpunkte in der Präventionsforschung dürfen wir in den nächsten Jahren von Ihnen erwarten

**UH:** Die Darmkrebsfrüherkennung wird weiterhin ein wichtiger Schwerpunkt bleiben, denn es gibt noch so viele offenen Fragen, wie ein bevölkerungsweites Darmkrebs-Screening möglichst effektiv gestaltet werden kann. Gleichzeitig sehe ich aber auch großen Handlungsbedarf im Bereich der Primärprävention nicht nur von Darmkrebs, sondern auch von anderen (Krebs-)Erkrankungen. Besonders interessiert mich in diesem Zusammenhang das Thema „Krebsprävention bei Verwandten von Krebspatienten“, denn es handelt sich dabei um eine Personengruppe, die nicht nur ein höheres Risiko trägt, sondern gleichzeitig besser zur Prävention motiviert werden kann. Gerade sind wir dabei, entsprechende Studien zu konzipieren. Wir werden bei dem Thema sehr von der langjährigen Expertise des BIPS profitieren, was die Umsetzung von Maßnahmen zur Primärprävention in der Bevölkerung betrifft.

**JFR:** Herzlichen Dank für dieses informative Interview.