



POSITIONSPAPIER
Personalisierte (Darmkrebs-)Prävention
Vorsorge 4.0!

Stiftung LebensBlicke
Früherkennung Darmkrebs



POSITIONSPAPIER PERSONALISIERTE (DARMKREBS-) PRÄVENTION – VORSORGE 4.0

Experten-Workshop am 12.12.2018 in Mannheim

Die Darmkrebsvorsorge und -Früherkennung hat seit 2002 als bimodales opportunistisches System einen festen Stand in der deutschen Präventionsmedizin. Seit April 2017 wird der immunologische Test auf okkultes Blut im Stuhl eingesetzt, der nach eigenen und Informationen der KBV bisher (noch) nicht zu einer Steigerung der Teilnehmeraten geführt hat. Die Koloskopie als Goldstandard ist häufig angstbesetzt und kann zu einer Über- und Fehlversorgung führen. Das gilt besonders für die Nachsorge bzw. die Kontrollintervalle. Unser großzügiges Vorsorgesystem ist verbesserungsbedürftig. Um dies zu leisten, sind u. a. nichtinvasive Tests mit hoher Sensitivität und Spezifität notwendig. Sie helfen, den Zugang der Menschen zur Vorsorge zu erleichtern und die Akzeptanz zu verbessern. Ferner sind Daten notwendig, die die Adenom-Nachsorge optimieren. Dabei können computergestützte Systeme und Chatbots von großem Nutzen sein. Versorgungsforschung mit Hilfe künstlicher Intelligenz kann helfen, auf der Basis nichtinvasiver Filtertechnologien nur denen eine Koloskopie anzubieten, die davon aus therapeutischen Gründen (z. B. Polypektomie) profitieren. Das wäre der Idealfall der personalisierten (Dickdarm)krebs-Vorsorge. 2019 kommt das Krebsfrüherkennungsgesetz, das einen Paradigmenwechsel hin zu einem persönlichen Einladungsverfahren mit neuen Herausforderungen bedeutet.

Die Stiftung LebensBlicke hat sich zum Ziel gesetzt, neue Entwicklungen im Bereich der Darmkrebsvorsorge anzusprechen, neu zu denken und mit Experten zu diskutieren.

*Professor Dr. J. F. Riemann
Vorstandsvorsitzender der Stiftung LebensBlicke*



RISIKOADAPTIERTE VORSORGE: WIE VALIDE SIND RISIKO-SCORES?

K. Weigl und H. Brenner (Heidelberg)

Es gibt zwischenzeitlich vielfältige Ansätze, die klassische Risikofaktoren für die Entwicklung des kolorektalen Karzinoms (KRK) wie belastete Familienanamnese, Alter, Geschlecht, Rauchen, Übergewicht etc. in Risiko-Scores integrieren, die eine bessere Risikoabschätzung erlauben als die Einzelfaktoren (Lowery et al. 2016, Cancer; Brenner et al. 2017, Dtsch Arztebl Int). Mittlerweile ist es aber auch immer besser möglich, das individuelle Darmkrebsrisiko durch genetische Scores abzuschätzen, die durch die Kombination einer immer größer werdenden Zahl der in genomweiten Assoziationsstudien identifizierten genetischen Risikomarker gebildet werden können (Weigl et al. 2018, Gastroenterology). Analysen innerhalb der BLITZ-Studie (Teilnehmer einer Früherkennungskoloskopie) sowie der DACHS-Studie (Fall-Kontroll-Studie) haben gezeigt, wie man auf der Basis von genetischen Risiko-Scores evidenzbasierte personalisierte Empfehlungen z. B. dazu geben kann, ab welchem Alter mit der Darmkrebsvorsorge begonnen werden sollte (Weigl et al. 2018, Clin Epidemiol). Die genetischen Risiko-Scores sind bereits heute weit aus aussagekräftiger in der Risikostratifizierung als die Familienanamnese. Sie könnten als stabiler Laborparameter, der keine intraindividuelle Variabilität aufweist, einmalig im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung bestimmt werden. Ein solcher Test ist aktuell für ca. 26 € durchführbar, in der Chiptechnologie ggf. noch günstiger. Man könnte sich vorstellen, einen solchen Test in eine Check-up-Untersuchung (z. B. ab dem 35. Lebensjahr) einzubringen (zusammen mit anderen Risikotests wie bspw. auch für das Mamma-Karzinom) um die Teilnehmer qualifizierter über Start und Umfang der Dickdarmkrebsvorsorge beraten zu können.

These: Als eine effektive Methode für die verbesserte Risikobeurteilung eines KRK und eine verbesserte, personalisierte Darmkrebsprävention könnten anamnestische und genetische Risiko-Scores in die von den Kassen finanzierte Check-up-Untersuchung integriert werden. Im Rahmen eines gesundheitspolitischen Vorstoßes der Stiftung LebensBlicke sollte diese Idee nach vorne transportiert werden.



MIKROBIOMBASIERTE STUHLTESTS

E. Orberg (München)

Aus tierexperimentellen Untersuchungen (Mausmodellen mit „Driver“-Bakterien sowie Untersuchungen keimfrei gehaltener Mäuse) weiß man, dass Bakterien (beispielsweise Enterotoxigenic Bacteroides fragilis, Fusobacterium nucleatum, pks+ Escherichia coli) zur Tumorentstehung beitragen können, indem sie die Darmschleimhaut kolonisieren und dort über längere Zeit verbleiben, so dass tumorfördernde Effekte wirksam werden (Driver-Passenger-Hypothese) (Tjalsma et al. 2012, Nat Rev Microbiol). Epidemiologische Studien bestätigten eine Assoziation von diesen Bakterien mit Darmkrebs beim Menschen (Brennan et al. 2016, Annu Rev Microbiol). Neueste Studien an Patienten mit hereditärem Darmkrebs belegen, dass diese Bakterien zusammenarbeiten können und so beim Menschen zur Tumorentstehung führen können (Dejea et al. 2018, Science). Für die fernere Zukunft könnte man sich eine stuhlbasierende Mikrobiomdiagnostik zum Screening nach Besiedelung durch krebserregende Bakterien vorstellen. In solchen Fällen könnten Mikrobiomanalysen insb. bei Risikopopulationen schon viel früher als Bio- und Therapiemarker zur Verfügung stehen. Die Mikrobiommodulation kann das Krebsrisiko reduzieren, ggf. die Checkpoint-Inhibitionstherapie begünstigen (Vétizou et al. 2015, Science). Auch die Entwicklung von Impfstoffen gegen onkogene bakterielle Toxine ist vorstellbar.

These: Aktuell ist die Mikrobiomdiagnostik noch nicht so weit fortgeschritten, als dass in naher Zukunft ein nichtinvasiver, valider Screening-Test zu erwarten ist, der das Portfolio der personalisierten Prävention bereichert. Ein möglicher Einsatz könnte schon bald bei den hereditären Syndromen, vor allem beim Lynch-Syndrom oder bei der FAP gegeben sein, um bei entsprechender Risikoanalyse des Mikrobioms individuelle Kontrollintervalle festzulegen. Da in diesen Situationen die Kontrollintervalle schon eng gefasst sind, könnte eine generelle Risikobewertung auch bei sporadischen Adenomen zur Festlegung der Kontrollintervalle erwogen werden.



MOLEKULARE ENDOSKOPIE

R. Atreya (Erlangen-Nürnberg)

Die Voraussetzung für die klinische Anwendbarkeit der molekularen Endoskopie zur personalisierten Darmkrebsprävention stellt die Identifikation von molekularen Zielstrukturen dar,

welche möglichst spezifisch bei maligner Gewebetransformation exprimiert werden. Diese Zielstrukturen können bei der molekularen Endoskopie durch topische oder intravenöse Applikation einer spezifisch dagegen gerichteten Sonde visualisiert werden.

These: Die molekulare Endoskopie kann zukünftig einen Stellenwert in der personalisierten Darmkrebsprävention einnehmen, da sie Bereiche adressiert, die trotz hochauflösender endoskopischer Verfahren noch nicht adäquat abgebildet werden können. Sie beinhalten die Detektion von sessil serratierten Adenomen im rechten Kolon und die Detektion dysplastischer Läsionen bei Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung und persistierender inflammatorischer Aktivität.

DNA-BASIERTE BLUTTESTS

K. Kruusmaa (Sevilla) und M. Neumaier (Mannheim)

Blutbasierte DNA-Tests haben im Gegensatz zu Stuhltests oder auch zur Koloskopie den Vorteil, dass die Berührungssängste der Patienten geringer sind, keine Tabuisierung erfolgt und deshalb ggf. die Teilnehmerate ansteigen würde, stünde ein valider DNA-Test zur Verfügung. DNA-Tests analysieren zellfreie Nukleinsäuren und zirkulierende mutierte Tumor-DNA (ctDNA), die durch Apoptose der Tumorzellen, Nekrosen der Tumorzellen oder aktive Sekretion aus den Tumorzellen entsteht (Liquid Profiling). Neue molekulare Methoden erlauben den empfindlichen Nachweis der ctDNA (bis rund 0,01% der Gesamt-DNA im Plasma). Erste robuste Labortests sind zugelassen, erfordern aber eine strikte Qualitätssicherung. Die Konkordanz des Nachweises in Blut und Geweben liegt üblicherweise zwischen 90-97%. Erste Studien deuten an, dass die Kombination mit klassischen Laborwerten eine Früherkennung ermöglichen könnte. Bevor Liquid Profiling in der Dickdarmkrebs-Vorsorge einen Platz findet, wird es in der Therapie wesentlich schneller eine wichtige Rolle spielen. Hier ist vor allem die Frage nach einer adjuvanten Therapie eines KRK im Stadium UICC II eine Maßnahme, die im klinischen Alltag helfen kann, den Patienten adäquat über Risiko und Nutzen der adjuvanten Chemotherapie zu beraten.

These: Blutbasierte DNA-Tests auf Tumormutationen haben noch kein ausreichendes Potenzial in der KRK-Prävention. Für Therapiemonitoring und -empfehlungen sind sie derzeit vielversprechender.



MOLEKULARES PROFILING: INDIVIDUALISIERUNG DER ADENOM-NACHSORGE?

M. Alustiza (Alicante)

Das Kolonkarzinom entsteht über biologisch unterschiedliche Karzinogenesewege, die mit verschiedenen Vorläuferläsionen assoziiert sind (Murcia et al. 2018, PLoS ONE). Am besten charakterisiert sind die Wege bei der klassischen Adenom-Karzinom-Sequenz. Einer dieser Karzinogenesewege führt zu einer Hypermethylierung des gesamten Genoms und dadurch zu einer Inhibition der Tumorsuppressorgene (CpG Island Methylator Phenotype, = CIMP). In wenigen, bisher überwiegend retrospektiven Analysen an Adenomen konnte gezeigt werden, dass CIMP-H-Adenome ein statistisch signifikant höheres Risiko für ein advanced Rezidivadenom entwickeln als Adenome ohne CIMP. Das wäre ein wichtiger Ansatzpunkt, die Koloskopie gezielter einzusetzen, da diese nach gegenwärtiger Datenlage um ca. 15% bessere Risikoerkenntnisse liefert als eine Analyse der klassischen Risikofaktoren.

These: Die heute zur Verfügung stehenden Daten zur molekularen Analyse von Adenomen und zur Kenntnis der Genese des KRK kommen in der klinischen Routine am ehesten in naher Zukunft der Charakterisierung der Adenome beim Risikokollektiven der CED-Patienten zugute.



WIE KANN DIE KÜNSTLICHE INTELLIGENZ DIE (DICK-DARM-)KARZINOMPRÄVENTION REVOLUTIONIEREN?

M. Baumann (Heidelberg)

Der demographische Wandel in den westlichen Industrienationen ist mit einer zunehmenden Zahl an Krebserkrankungen in den nächsten 20 Jahren verbunden (WHO, IARC World Cancer Leaders Summit 2018). Die Strategien zur Krebsbekämpfung und Therapie setzen bei Prävention, Früherkennung und personalisierter Therapie an. Alle evidenzbasierten Erkenntnisse in Prävention und Therapie müssen auch in der Versorgungslandschaft ankommen, und die Ergebnisse der Therapie im Alltag müssen erfassbar im Sinne einer Qualitätskontrolle sein. Effektive Prävention und Früherkennung könnten die Krebssterblichkeitsrate um 70% reduzieren (Song et al. 2018, Science). Lifestyle-Faktoren wie



z. B. Rauchen, Alkoholgenuss, Übergewicht und zu wenig Bewegung haben großen Anteil am KRK-Risiko. Insofern ist Information, vor allem individuelle und personalisierte Information, relevant, um eine klare und präzise Risikoeinschätzung und Therapieempfehlung zu erhalten. Künstliche Intelligenz (KI) und die Erfassung großer Datenmengen werden in Zukunft hier sehr hilfreich sein. Zum einen könnten zahlreiche Live-Check-Daten erfasst werden, gleichzeitig kann über die Erfassungsmedien auch an sinnvolle Vorsorge erinnert werden. Konkret in der aktuellen Situation hieße das, alle Daten, die im Rahmen der Vorsorgekoloskopie und bei einer genetischen Testung erhoben werden, weiter konsequent auszuwerten, Links der endoskopischen Befunde zu pathologischen Befunden herzustellen und daraus auch klare Leitlinien für die Adenom-Nachsorge zu formulieren. Die Datenakquise auf der einen Seite, die Analyse und auch die Option eines Feedbacks und klarer praktischer Konsequenzen auf der anderen Seite sind Optionen der KI in der konkreten Situation der KRK-Prävention.

These: In der vom Bundesministerium für Bildung und Forschung initiierten Dekade gegen Krebs müssen solche Ansätze sehr intensiv in Projekte eingebracht werden, um das brachliegende Feld der Versorgungsforschung als wichtigen ergänzenden Faktor neben der Grundlagenforschung zu etablieren. Auch hier sollte die Stiftung LebensBlicke gesundheitspolitisch aktiv werden, um diese Optionen an den richtigen Stellen zu positionieren.



DISKUSSIONSPUNKTE

Welche Untersuchungen führen am ehesten zu einer realistischen Reduktion der diagnostischen Koloskopie? Wie kann man mit modernen Methoden die Vorsorge verschiedener Erkrankungen zusammenführen und dennoch individualisieren?

Vom heutigen Stand der wissenschaftlichen Evidenz können GWA-basierte Risiko-Scores gezielt mit besserer Qualität und Genauigkeit als traditionelle Risikofaktoren das individuelle Risiko erfassen. Eine Umsetzung dieser Analyse im Check-up 35, verbunden mit weiterer Risikostratifikation für andere häufig vorkommende Tumorformen, wie z.B. das Mamma-Karzinom, könnte rasch viele Koloskopien zumindest zu standardisierten Lebenszeiten vermeiden. In ein solch breit angelegtes Check-up-Programm könnten natürlich Risikoevaluationen auch für Herz-Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen eingebracht werden.

Welche molekularen Parameter sind geeignet, in die Surveillance-Strategie aufgenommen zu werden?

Molekulare Marker sind derzeit eher zur Klassifikation der Tumorläsionen bei CED geeignet, als breit in der Screening-Population eingesetzt zu werden.

Ist die molekulare Signatur erfolgversprechend bei der Individualisierung der Prävention?

Molekulare Signaturen können noch nicht die klassischen Risikofaktoren für Advanced Adenomata ablösen. Bisher gibt es dafür zu wenige prospektive Daten.

Welche Rolle werden in Zukunft künstliche Intelligenz (Big Data) und Digitalisierung spielen?

Analysen großer Datenmengen, die man heute schon erfassen könnte bzw. schon erfasst, aber nicht hinreichend auswertet, könnten im Sinne der Versorgungsforschung

- die Intervallfestlegung der Adenom-Nachsorge modulieren
- Kontrollintervalle für Untersuchungen über persönliche Apps anmahnen (Recall-Funktion)
- neue Methoden systematisch analysieren (z. B. DNA-basierte Bluttests)
- Vorsorgeprofile individualisieren

KI-Systeme in der Koloskopie (Polypendetektion und Einschätzung) könnten die Detektionsrate verbessern, ggfs. die Indexkoloskopie als „Einmal-im-Leben-Untersuchung (one-off)“! ermöglichen und auch das Prinzip „Resect and Discard“ realisierbar machen. In möglichen Projekten der Dekade gegen den Krebs wird die KI eine große Rolle spielen, und bereits die heutigen Möglichkeiten sollten ausgeschöpft werden, vor allem in Bezug auf ein Datenschutzgesetz, das es zulässt, diese Möglichkeiten auch zu nutzen.

Forschungsdatenmanagement beinhaltet auch das Zusammenbringen von Forschern und IT-Experten. Die Datennutzung muss durchgängig sein, Insellösungen sind nicht förderlich. Das sollte ein vorrangiges Ziel der Organisatoren der Nationalen Forschungsdatenbankinfrastruktur (NFDI) sein, deren Konstitution von der gemeinsamen Wissenschaftskonferenz von Bund und Ländern im November 2018 beschlossen worden ist. Dies ist auch deshalb wichtig, weil auch nicht öffentliche Dienstleister in diesen Markt drängen. Hier sollte man zumindest die Unterstützung der Organisationen, die sich in den ersten Ausschreibungsrunden für NFDI-Konsortien bewerben, durch die Stiftung LebensBlicke anstreben.

- **Wie könnte die Präventionsstrategie in 5–10 Jahren aussehen?**
Risikoevaluation ab dem 35. Lebensjahr, individuelle Beratung
Computerassistierte Detektionssysteme in der endoskopischen Bildgebung

- **Welche Tests, Biomarker etc. werden wahrscheinlich reelle Chancen haben?**
Genetische Risiko-Scores

- **Werden Stuhltests von blutbasierten Tests abgelöst?**
Realistisches Szenario?
Noch nicht absehbar

Initiatoren des Positionspapiers	
Rieman, Prof. Dr. J. F.	Vorstandsvorsitzender der Stiftung LebensBlicke und em. Direktor Med. Klinik C, Klinikum Ludwigshafen
Schilling, Prof. Dr. Dieter	Ärztlicher Direktor des Diakonissenkrankenhauses Mannheim Leiter der Klinik für Innere Medizin II – Gastroenterologie & Hepatologie Vorstand Stiftung LebensBlicke
Teilnehmer des Experten-Workshops	
Alustiza, Miren	Hospital General Universitario de Alicante, Instituto de Investigación Sanitaria Isabial, Alicante, Spanien
Atreya, Prof. Dr. Raja	Heisenberg-Proessur für Translationale Immunforschung bei CED Medizinische Klinik 1 – Gastroenterologie, Pneumologie und Endokrinologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Baumann, Prof. Dr. Michael	Vorstandsvorsitzender und Wissenschaftlicher Vorstand Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg
Brenner, Prof. Dr. Hermann	Leiter der Abteilung Klinische Epidemiologie und Altersforschung, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg
Gies, Anton	Doktorand Klinische Epidemiologie und Altersforschung, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg
Hense, Christian	Geschäftsführer Universal DX, Sevilla, Spanien
Horst, Prof. Dr. David	Direktor des Instituts für Pathologie an der Charité – Universitätsmedizin in Berlin, Campus Mitte
Hüppe, Dr. Dietrich	Vorstand Stiftung LebensBlicke und Co-Sprecher der Fachgruppe „Kolarektales Karzinom“ im bng (Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen e. V.)
Jung, Prof. Dr. Michael	Leitung der Klinik für Innere Medizin 2, Allgemeine Innere Medizin, Diabetologie, Gastroenterologie und Onkologie, Katholisches Klinikum Mainz

Kruusmaa, Kristi	Leiterin Forschung Universal DX, Sevilla, Spanien
Lüdiger, Ann-Christin	Product Manager Oncology der Sysmex Deutschland GmbH, Norderstedt
Neumaier, Prof. Dr. Michael	Direktor des Instituts für Klinische Chemie der Universitätsmedizin Mannheim (UMM) und Präsident der European Federation for Laboratory Medicine (EFLM)
Orberg, Erik	Assistenzarzt in der III. Med. Klinik für Hämatologie und Onkologie, Klinikum rechts der Isar der TU München und Preisträger des Darmkrebs-Kommunikationspreises
Riemann, Prof. Dr. Jürgen F.	Vorstandsvorsitzender der Stiftung LebensBlicke und em. Direktor Med. Klinik C, Klinikum Ludwigshafen
Rösch, Prof. Dr. Thomas	Klinikdirektor Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)
Schilling, Prof. Dr. Dieter	Ärztlicher Direktor des Diakonissenkrankenhauses Mannheim Leiter der Klinik für Innere Medizin II – Gastroenterologie & Hepatologie Vorstand Stiftung LebensBlicke
Schmidt, PD Dr. Christoph	Leiter des IDZB und der „Initiative Familiärer Darmkrebs“ Internist/Gastroenterologe
Weigl, Korbinian	Doktorand Klinische Epidemiologie und Altersforschung, DKFZ Heidelberg

Für die Teilnehmer:

Prof. Dr. J. F. Riemann
 Em. Direktor der Med. Klinik C am Klinikum Ludwigshafen
 Vorstandsvorsitzender der Stiftung LebensBlicke
 Schuckertstraße 37
 67063 Ludwigshafen
 E-Mail: riemannj@garps.de





ÜBER UNS

Die Stiftung LebensBlicke – Früherkennung Darmkrebs – wurde 1998 ins Leben gerufen. Sie ist die älteste Stiftung, die sich in Deutschland für die Aufklärung der Bevölkerung über die Darmkrebsvorsorge einsetzt.

AKTIVITÄTEN DER STIFTUNG (u. a.)

- Öffentlichkeitsarbeit in den Medien
- Herausgabe von Publikationen
- Informationskampagnen
- Benefizveranstaltungen
- Unterstützung von Darmkrebs-Früherkennungsaktionen in Unternehmen/Organisationen
- Durchführung von Experten-Workshops, Seminaren, Symposien und Tagungen
- Verleihung des Darmkrebs-Präventionspreises gemeinsam mit der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Krebsstiftung
- VorsorgTheater „Alarm im Darm“ und „Mit Lust und Leidenschaft“
- Mitarbeit in gesundheitspolitischen Gremien in Bund, Ländern und Regionen



UNTERSTÜTZUNG

Die Stiftung LebensBlicke hat es sich zur Aufgabe gemacht, umfassend über Früherkennungsmaßnahmen von Darmkrebs zu informieren und zur Vorsorge zu motivieren. Unterstützen Sie unsere Arbeit mit einer Spende. Auch Zustiftungen sind willkommen.

Kostenlose Hotline: 0800 22 44 22 1

Geschäftsstelle

Stiftung LebensBlicke – Früherkennung Darmkrebs
Schuckertstraße 37, 67063 Ludwigshafen
Tel. 0621-69085388, Fax 0621-69085389
stiftung@lebensblicke.de, www.lebensblicke.de

Spendenkonto

Sparkasse Vorderpfalz
IBAN: DE22 5455 0010 0000 0009 68
BIC: LUHSDE6AXXX

Diese Information wurde Ihnen überreicht durch die
Stiftung LebensBlicke und Ihren behandelnden Arzt.

