

4.1 Fortschritte in der Darmkrebsprävention

Autor:

Prof. Dr. med. Jürgen Ferdinand Riemann
Stiftung Lebensblicke, Ludwigshafen

Das kolorektale Karzinom (KRK) ist in der westlichen Welt eine der **häufigsten malignen Erkrankungen** und belegt bei den tumorbedingten Todesursachen für beide Geschlechter gemeinsam den zweiten Platz. Patienten mit einem Kolonkarzinom sterben im Mittel 13 Jahre vor ihrer statistisch errechneten Lebenserwartung. Jährlich erkranken nach den Daten des RKI ca. 73.000 Menschen; ca. 26.000 erliegen diesem Leiden⁽¹⁾. Während die Inzidenz in den letzten Jahren eher ansteigend war und inzwischen alterskorrigiert ein Plateau erreicht hat, ist die Mortalität seit einigen Jahren leicht rückläufig.

Es besteht deshalb kein Zweifel daran, dass diese Entwicklung u.a. auch auf das seit Jahren in Deutschland geltende opportunistische Darmkrebs-Screening zurückgeführt werden kann. Seit 1977 gibt es den jährlichen **Okkultbluttest (gFOBT)**, seit 2002 die **Vorsorgekoloskopie** in der gesetzlichen Krankenversicherung. Der gFOBT wurde über Jahre hinweg vorwiegend von Frauen (25–30%, vorwiegend induziert durch die gynäkologische Vorsorgeuntersuchung) in Anspruch genommen; die Rate bei Männern war vergleichsweise sehr niedrig (15–18%). Die Evidenz des gFOBT entspricht höchsten Kriterien (1a)⁽²⁾. Dies gilt in deutlich geringerem Ausmaß für die Vorsorgekoloskopie, die aber ebenso wie der gFOBT trotz intensiver Öffentlichkeitsarbeit dennoch ein Akzeptanzproblem hat.

Grundlage aller Früherkennungsmaßnahmen (Sekundärprävention) ist die Tatsache, dass sich das KRK in über 75% nur langsam über Vorstufen (Adenome) entwickelt⁽³⁾. Damit gibt es ein Zeitfenster von ca. 10–15 Jahren, in dem nicht nur Karzinome in frühen Stadien, sondern vor allem ihre Vorstufen durch die Koloskopie detektierbar und überwiegend sogar endoskopisch, also minimal invasiv behandelbar sind. Der gFOBT macht sich die Tatsache zunutze, dass vor allem größere, fortgeschrittene Adenome intermittierend bluten. Eine solche okkulte Blutung ist jedoch in der Regel klinisch nicht evident, aber durch entsprechende chemische Verfahren erfassbar. Das Risiko des Menschen, im

Laufe seines Lebens an einem Darmkrebs zu erkranken, liegt in der Größenordnung von 6–8%. Es ist aber davon auszugehen, dass bei weiter steigender Lebenserwartung natürlich auch dieser Prozentsatz höher ausfallen wird, da das kolorektale Karzinom in der Regel eine Erkrankung des höheren Lebensalters ist. Von besonderer Bedeutung ist die Tatsache, dass es in 20–25% eine familiäre Komponente, vor allem für erstgradige Verwandte von Patienten mit KRK gibt. Menschen mit einer solchen Disposition erkranken früher und häufiger am KRK. Unabhängig davon gibt es klassische genetische Konstellationen wie die FAP und das Lynch-Syndrom, das in der Gesamtbetrachtung des Darmkrebs-Screening aber nur eine untergeordnete Rolle spielt.

Die Einführung der Vorsorgekoloskopie wurde möglich durch die international hervorragend belegte Erfahrung, dass, wie beschrieben, mit dieser Methode nicht nur Karzinome im asymptomatischen Stadium, sondern vor allem auch ihre Vorläufer, die Adenome, detektiert und im gleichen Arbeitsgang entfernt werden können. Die wichtige Ausgangsuntersuchung dafür war die **amerikanische Nationale Polypenstudie**, die zeigen konnte, dass bei konsequenter Polypektomie eine signifikante Reduktion der Darmkrebsinzidenz und der Letalität zu erreichen ist⁽⁴⁾. David Lieberman hat als einer der ersten beschrieben, welche Befunde an einer asymptomatischen Bevölkerung im Rahmen einer Vorsorgekoloskopie erhoben werden können: in ca. 1% Karzinome und in ca. 30–40% relevante Polypen⁽⁵⁾. Zahlreiche internationale und auch deutsche Studien haben diese Ergebnisse bestätigt^(6,13). Inzwischen gibt es auch exzellente deutsche wissenschaftliche Arbeiten, die den Nutzen der Vorsorgekoloskopie belegen und klar ausweisen, dass selbst bei der derzeit noch niedrigen Ansprachrate bereits eine beachtliche Zahl an Darmkrebsfällen hat verhindert werden können⁽⁷⁾.



Welche Fortschritte gibt es?

1.

Der Guajak-basierte FOBT krankt daran, dass er zwar eine sehr hohe Spezifität, jedoch nur eine relativ geringe Sensitivität aufweist; d.h. die Rate der erfassten Personen mit einem Krebs oder Krebsrisiko ist niedrig und damit werden viele Läsionen übersehen. Als Faustregel für den gFOBT gilt: je größer die Adenome, desto besser die Spezifität und Sensitivität. Neuere **immunologische Testverfahren**, die auf der Messung des menschlichen Hämoglobins beruhen (iFOBT), zeigen, dass bei gleicher Spezifität wie der gFOBT eine deutlich bessere Sensitivität zu erreichen ist^(8,9). Dies würde bedeuten, dass sich die Trefferquote richtiger Diagnosen erhöhen würde. Zudem ist mit großer Wahrscheinlichkeit die Anwendung für den individuellen Patienten gegenüber dem gFOBT einfacher. Die Europäischen Leitlinien zur Darmkrebsfrüherkennung sehen die europaweite Einführung der immunologischen Stuhlteste nach Möglichkeit anstelle des gFOBT vor. Derzeit existieren jedoch unter den Anbietern erhebliche Unterschiede, so dass von deutscher Seite noch keine klare Festlegung erfolgen kann. Die **Stiftung LebensBlicke** organisiert derzeit zusammen mit der Deutschen Krebsgesellschaft Workshops, in denen Wissenschaftler und Gesundheitspolitiker über Qualitätskriterien dieser immunologischen Tests unter Sichtung der internationalen Literatur diskutieren. Der iFOBT wird auch Gegenstand des Updates der S3-Leitlinien zum kolorektalen Karzinom sein, das im April dieses Jahres erfolgt. Diese Tests (iFOBT) werden derzeit als Igel-Leistung angeboten.

2.

Einen ganz anderen Weg gehen **serologische Testverfahren**, die Genmutationen bzw. veränderte Proteinexpressionen bei Patienten mit KRK nachweisen. Derartige Profile lassen sich in einfachen Blutproben erkennen. Grundlage sind Biomarker, die mit derzeit noch aufwändigen und teuren Testverfahren gemessen werden können. Mit dem Septin-9-Test steht ein erster Test ebenfalls als Igel-Leistung zur Verfügung⁽¹⁰⁾. »

Dieser Test ist bisher nur ein Krebstest, weist nur in geringem Umfang Vorstufen nach. Die weitere Entwicklung mit der Einbeziehung auch großer Adenome könnte aber das Potential haben, dass solche Blutteste zukünftige Richtgrößen der Darmkrebsfrüherkennung werden.

3.

Eine weitere interessante nicht invasive Innovation ist die **Kolonkapsel**, die sich derzeit ebenfalls noch im Stadium der Entwicklung befindet. Inzwischen für die Indikation „okkulte Dünndarmblutung“ auch in die gesetzliche Regelversorgung eingeführt, hat sich diese Technologie deutlich weiter verbessern lassen. Erste Studien zeigen, dass bei nahezu gleicher Bildqualität wie bei der klassischen Koloskopie Läsionen im Dickdarm mit hoher Spezifität und guter Sensitivität entdeckt werden können⁽¹¹⁾. Voraussetzung ist wie bei der Koloskopie jedoch auch eine exakte Darmreinigung. Die vorliegenden Daten lassen noch nicht den Schluss zu, dass sich diese Methode als eine breit einsetzbare Screening-Maßnahme im Sinne eines Filterverfahrens eignet; die Voraussetzungen dazu sind aber außerordentlich gut. Hier müssen weitere prospektive Studien abgewartet werden.

4.

Virtuelle Verfahren wie z.B. die **CT-Kolonographie** fußen auf einer exzellenten Technik, die polypöse Veränderungen im Darm ab einer Größe von 5 mm mit großer Zuverlässigkeit erkennen lassen⁽¹²⁾. Das Datenmaterial für diese Technologie, die besonders in den Vereinigten Staaten inzwischen weite Verbreitung gefunden hat, ist außerordentlich zuverlässig. Dem steht jedoch die **Strahlenexposition** gegenüber, die in der Bundesrepublik Deutschland den Einsatz eines solchen Verfahrens beim Screening einer asymptomatischen Population aus Strahlenschutzgründen verbietet (einzige Ausnahme: gesetzliche Änderung für die Mammographie). Es ist nicht zu erwarten, dass auch für diese Technologie eine Gesetzesänderung erfolgen wird, da die derzeit zur Verfügung stehenden Methoden und ihre Differentialindikation völlig ausreichend sind. Die MR-Kolonographie lässt gute Ansätze erkennen; aber auch hier fehlen große Studien, die einen breiten Einsatz im Sinne einer Erweiterung der Angebotspalette für das Screening rechtfertigen.

5.

Bislang beruht das bundesdeutsche Darmkrebs-Früherkennungsprogramm auf einem **opportunistischen Screening**. Trotz intensiver Öffentlichkeitsarbeit in den letzten Jahren durch Stiftungen, Medien und Publikationen hat sich die Teilnahme an den Früherkennungsmaßnahmen nicht wesentlich erhöht; sie stagniert für die Vorsorgekoloskopie bei 2 bis 3% der Anspruchsberechtigten pro Jahr. Darüber hinaus werden derzeit etwa 3–4 Millionen gFOBTs ausgegeben, von denen aber nur die Hälfte zur Auswertung kommt. Diese unbefriedigende Situation hat dazu geführt, dass sich im Rahmen des von der Bundesregierung ins Leben gerufenen Nationalen Krebsplans (NKP) eine Arbeitsgruppe mit dem Thema der **Weiterentwicklung der Darmkrebsfrüherkennung** befasst hat. Diese Arbeitsgruppe empfiehlt, nach Abstimmung mit der Steuerungsgruppe des NKP, für das Darmkrebs-Screening ein **organisiertes bevölkerungsbezogenes Einladungsverfahren** zu etablieren. Da sich eine solche Umstellung logistisch nicht von heute auf morgen einführen lässt, sind **Modellprojekte** mit unterschiedlichen Ansätzen in den Ländern Bayern (u. a. Datenquelle Krankenkassen) und Saarland (u. a. Meldeamtsdaten) vorgesehen, da hier bereits Erfahrungen mit der Infrastruktur respektive vor allem im Saarland mit persönlichen Einladungen im Rahmen der **Kolossal-Studie** vorliegen⁽¹³⁾ (**Zielepapier 2b im Handlungsfeld 1, Nationaler Krebsplan**). Man kann davon ausgehen, zumindest nach jetziger Datenlage, dass sich mit dem Einladungsverfahren die Zahl der Teilnehmer mindestens verdoppeln lässt.

Fazit

Das Kolonkarzinom ist unverändert eine Erkrankung mit hoher Inzidenz und Mortalität. Das müsste nicht so sein. Was kann man tun? Das deutsche opportunistische Darmkrebs-Früherkennungsprogramm hat ein hohes Niveau. Es umfasst in der gesetzlichen Krankenversicherung den **gFOBT** ab dem 50. Lebensjahr jährlich, sowie die **Vorsorgekoloskopie** ab dem 55. Lebensjahr mit einer Wiederholung nach 10 Jahren, wenn der Erstbefund negativ war. Der gFOBT kann dann in 2-jährigen Abständen wahrgenommen werden, wenn der Berechtigte eine Koloskopie nicht in Anspruch nehmen will. Die Vorsorgekoloskopie ist an klare **Qualitätskriterien** gebunden, so dass diese Methode in Deutschland mit einer sehr guten Ergebnisqualität bei außerordent-

lich niedrigem Komplikationsrisiko durchgeführt wird⁽¹⁴⁾. **Das Problem bleibt die Akzeptanz** des Vorsorgeangebots, die sich trotz intensiver Öffentlichkeitsarbeit mit einer deutlich gestiegenen Kenntnis über den Darmkrebs⁽¹⁵⁾ noch nicht entscheidend erhöht hat. Zur Erhöhung der Teilnahme rate und damit der weiteren deutlichen Inzidenz- und Mortalitätssenkung des KRK **stehen zahlreiche Möglichkeiten** offen, die auf einer Verbesserung der bisherigen Testsysteme, auf apparativen Innovationen oder aber auf neuen logistischen Maßnahmen beruhen. Der entscheidende Schritt wird die Einführung eines **organisierten bevölkerungsbezogenen Einladungs-/Aufforderungsverfahrens** sein. Geht man von der realen Annahme aus, dass bei den heute zur Verfügung stehenden therapeutischen Möglichkeiten, vor allem dem Einsatz der Biologika, ein metastasiertes Kolonkarzinom von der Diagnosestellung bis zum Tod bis 250.000 Euro Kosten verursachen kann, völlig unabhängig von dem persönlichen Schicksal des Betroffenen, so liegt auf der Hand, und das ist durch Berechnungen gut gesichert, dass eine weitere **Teilnahmesteigerung** der Vorsorge zu einer **deutlichen Kostenreduktion** beitragen kann^(16,17).

Bei aller Diskussion über die Sekundärprävention sollte aber nicht vergessen werden, dass schon durch die **Primärprävention** wie gesunde Ernährung, körperliche Aktivität, Verzicht auf Rauchen und mäßiger Alkoholkonsum bereits eine KRK-Reduktion um 30–40% zu erreichen ist. **Dickdarmkarzinomprävention** muss daher eingebettet sein in ein **Allround-Präventionsprogramm**, das neben anderen Risiken wie Herz-Kreislauferkrankungen, Diabetes und andere Karzinome die Primär-, Sekundär- und Tertiär-Prävention des KRK umfasst.

KONTAKT

Prof. Dr. med. Jürgen Ferdinand Riemann
Vorstandsvorsitzender der Stiftung
LebensBlicke
ehem. Direktor der Med. Klinik C
am Klinikum Ludwigshafen

Mail: juergen.riemann@lebensblicke.de

LITERATUR

- 1 Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe. Robert-Koch-Institut (Herausgeber) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Herausgeber). Berlin 2010

- 2 Towler B, Irwig L, Glasziou P et al.:
A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the fecal occult blood test, Hemocult BMJ 1998; 317:559-56
- 3 Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR et al.:
Genetic alterations during colorectal-tumor development. N Engl J of Med 1988; 319:525-532
- 4 Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN et al.:
Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The national polyp study workgroup. N Engl J Med 1993; 329: 1977-1981
- 5 Liebermann DA, Weiss DG, Bond JH et al.:
Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group. 380. N Engl J Med 2000; 343: 162-168
- 6 Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF et al.:
Association of colonoscopy and death from colorectal cancer: a population-based case control study. Ann Intern Med 2009; 150: 1-8
- 7 Brenner H, Hoffmeister M, Brenner G et al.:
Expected reduction of colorectal cancer incidence within 8 years after introduction of the German screening colonoscopy programme: Estimates based on 1.875.708 screening colonoscopies. Eur J Cancer 2009; 45: 2027-2032
- 8 Hundt S, Haug U, Brenner H:
Comparative Evaluation of fecal occult blood tests for colorectal adenoma detection. Ann Intern Med 2009; 150: 162-169
- 9 Haug U, Hundt S, Brenner H:
Quantitative immunochemical fecal occult blood testing for colorectal adenoma detection: evaluation in the target population of screening and comparison with qualitative tests. Am Journal of Gastroenterol 2010; 105: 682-690
- 10 Grützmann R, Molnar B, Pilarsky C et al.:
Sensitive detection of colorectal cancer in peripheral blood by septin 9 DNA methylation assay. PLoS 1 ONE 2008; 3(11):e3759. E pub 2008 Nov 19
- 11 Van Gossum A, Munoz-Navas M, Fernandez-Urien, et al.:
Capsule endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer: N Engl J of Med 2009; 361: 264-27
- 12 Johnson CD, Chen MH, Toledano AY et al.:
Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. N Engl J Med 2008; 359:1207-1217
- 13 Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V et al.:
Protection from right- and left-sided colorectal neoplasms after colonoscopy: population-based study. J Natl Cancer Inst 2010; 102: 89-95
- 14 Bokemeyer B, Bock H, Hüppe D et al.:
Screening colonoscopy for colorectal cancer prevention: results from a German online registry on 269.000 cases. Europ. J Gastroenterol Hepatol 2009; 21: 650-655
- 15 Grützmann R, Molnar B, Pilarsky C et al.:
Sensitive detection of colorectal cancer in peripheral blood by septin 9 DNA methylation assay. PLoS 1 2008; 3(11):e3759. E pub 2008 Nov 19
- 16 Wuppermann D, Wuppermann U, Riemann JF:
Aktueller Wissensstand der Bevölkerung zur Darmkrebsvorsorge – eine Untersuchung der Stiftung LebensBlicke mit dem Institut für Demoskopie in Allensbach. Z. Gastroenterol 2009; 47: 1132-1136
- 17 Sieg A, Brenner H:
Cost-saving analysis of screening colonoscopy in Germany. Z. Gastroenterol 2007; 28:1914-1917
- 18 Neubauer G, Minartz C:
Kosten und Nutzen der Darmkrebsprävention. Der Onkologe 2010; 16; 981-991

Mit Sicherheit HAEMATO

› Kompetenz aus Brandenburg für Generika und EU-Importarzneimittel

HAEMATO PHARM AG
Lilienthalstraße 5c
D-12529 Schönefeld/Berlin
Tel.: +49 30 677 98 67-0
Fax: +49 30 677 98 67-77
info@haemato.de
www.haemato.de

HAEMATO pharm