

Vorsorge und Screening beim kolorektalen Karzinom*

Axel Eickhoff, Dirk Hartmann, Ralf Jakobs, Dieter Schilling, Henning Ernst Adamek, Bernd Kohler, Claus Benz, Joachim Arnold, Matthias Harloff, Matthias Maier, Christian-René de Mas, Wolf-Rüdiger Martin, Jos Weber, Dorothee Dorlars, Júlio Carlos Pereira-Lima

Prof. Dr. med. Jürgen F. Riemann ist einer der bedeutendsten Visionäre und Vorkämpfer der Prävention des kolorektalen Karzinoms. Das unter seiner Federführung mitentwickelte Vorsorgekonzept, unter anderem mit der Vorsorgekoloskopie ab dem 55. Lebensjahr, gilt anderen europäischen Ländern nach wie vor als Vorbild. Für den vorliegenden Widmungsbeitrag wurde daher bewusst das Thema Darmkrebsvorsorge ausgewählt.



Prof. Dr. med. Jürgen Ferdinand Riemann

Herr Professor Riemann, der von 1985 – 2008 die Medizinische Klinik des Klinikums Ludwigshafen als Direktor leitete und diese zu einer der angesehensten gastroenterologischen Kliniken Deutschlands mit internationalem Ruf aufbaute, hat sich darüber hinaus besonders für die Prävention gegen Darmkrebs bleibende Verdienste erworben. Seine von ihm gegründete Stiftung Früherkennung Darmkrebs „LebensBlicke“, die er bis heute als Vorstandsvorsitzender leitet, hat durch zahlreiche Veranstaltungen sowohl für Ärzte als auch für die Bevölkerung

wesentlich zur Verbreitung und Akzeptanz des aktuellen Vorsorgekonzeptes beigetragen. Durch sein unermüdlisches Engagement gelang es ihm, unzählige Persönlichkeiten aus Politik, Sport, Wirtschaft und Unterhaltung als Unterstützer der Krebsprävention zu gewinnen. Der Begriff Darmkrebsvorsorge ist mit dem Namen Riemann unverbrüchlich verbunden. Als aktiver Klinikdirektor in Ludwigshafen lag sein Hauptinteressensbereich in der Weiterentwicklung der interventionellen Endoskopie. Hier sind insbesondere die Endoskopie im biliopankreatischen Bereich, wie der ESWL, der Laserlithotripsie sowie der Tumorthherapie zu erwähnen. Darüber hinaus wurden in seiner Klinik zahlreiche Untersuchungen zur medikamentösen Behandlung von Motilitätsstörungen der Speiseröhre und des Gallengangsystems sowie Therapiestudien bei gastrointestinalen Tumoren durchgeführt und in renommierten internationalen Zeitschriften publiziert. Für seine Mitarbeiter war Herr Professor Riemann ein außerordentlich begeisternder, motivierender und präsender Chef, der nicht nur das Fach Gastroenterologie vertrat, sondern zudem versuchte, auch das gesamte Spektrum der Inneren Medizin zu vermitteln und vorzuleben.

Hintergrund

Das kolorektale Karzinom (KRK) ist weltweit die dritthäufigste Karzinomerkkrankung und die vierthäufigste Todesursache für alle Karzinomerkkrankungen. Weltweit erkranken jährlich circa 1,4 Millionen Menschen an Darmkrebs, circa 700 000 Menschen sterben daran [1, 2]. Im internationalen Vergleich gehört Deutschland zu den Ländern mit besonders hoher Inzidenz: Für das Jahr 2012 wurde die Gesamtzahl der Neuerkrankungen und Sterbefälle auf circa 62 000 beziehungsweise 26 000 geschätzt [2]. Nach dem Mamma- bzw. Prostata- Karzinom ist das KRK der zweithäufigste Tumor bei Frauen bzw. Männern, das Lebenszeitrisiko an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken beträgt ca. 5 – 6% [2]. Die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms steigt ab dem 50. Lebensjahr. Daher

* Gewidmet Herrn Prof. Dr. med. Jürgen F. Riemann anlässlich seiner Verabschiedung als DMW-Herausgeber.

► **Tab. 1** Stuhltests im Vergleich. Die Angaben zur Sensitivität betreffen fortgeschrittene Adenome.

Stuhltest	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
BioNexia® FO plus	52,0	81,9
BioNexia® Hb/Hp-Complex	71,5	58,8
PreventID® CC	49,2	81,8
ImmoCARE-C	25,4	96,7
FOB advanced	26,9	92,9
QuickVue® FOB	56,2	70,2
Hämoccult-Test®	9,4	95,5

ist eine Vorsorge für asymptomatische Personen ab dem Alter von 50 Jahren empfohlen, wobei es keine obere Altersbegrenzung gibt. Für Personen mit erhöhtem KRK-Risiko (FAP, HNPCC, MAP, CED) gelten gesonderte Empfehlungen [3–6].

Verfahren zur Früherkennung

Nichtinvasive Screeningverfahren

g-FOBT (fecal occult blood test)

Mit Stuhltests kann nicht sichtbares Blut, aber auch spezifische Tumor-DNA nachgewiesen werden. Der bisher eingesetzte g-FOBT ist einfach in der Anwendung, ambulant durchführbar und kostengünstig. Er weist Hämoglobin nach, ist aber nicht spezifisch für menschliches Blut. Daher können falsch positive Ergebnisse z. B. beim Verzehr von rotem Fleisch und falsch negative Ergebnisse z. B. beim Verzehr von Vitamin C auftreten. Mit dem g-FOBT kann eine Senkung der Mortalität des KRK um 23 % erreicht werden [7]. Die Sensitivität des g-FOBT bei repetitivem Gebrauch liegt für Karzinome jedoch nur bei 25–50 % und für Adenome nur bei 20–40 %. Die Spezifität wird mit 90 % angegeben [8].

Merke

Aufgrund der geringen Sensitivität bezüglich der Detektion von Krebsvorstufen (Adenomen) kann die Inzidenz des KRK durch g-FOBT nur unwesentlich gesenkt werden; sein Nutzen liegt in der Detektion von KRK in einem frühen und damit kurativ behandelbaren Stadium.

Der modifizierte SENSE-g-FOBT weist im Vergleich zum Standard-g-FOBT eine höhere Sensitivität für Karzinome (50–75 %) und fortgeschrittene Adenome (20–25 %) auf. Allerdings ist dieser Test in Deutschland derzeit nicht mehr verfügbar [8–10].

i-FOBT (FIT)

Neuere Methoden können die Sensitivität verbessern. Dazu gehören vor allem immunologische Stuhltests (i-FOBT). Diese weisen spezifisch menschliches Blut auf dem Boden einer Antigen-Antikörper-Reaktion nach. Somit sind diätetische Restriktionen vor Anwendung nicht erforderlich. Die Nachweisgrenze von Hämoglobin ist wesentlich geringer als für den g-FOBT (40–300 versus >300 µgHb/g Stuhl) [25]. Bei diesem Test liegt die Sensitivität für Karzinome in einer Größenordnung von 60–85 % und für fortgeschrittene Adenome bei 20–60 % [8–11]. Die Detektionsrate fortgeschrittener KRK liegt einer Metaanalyse zufolge bei der Verwendung des i-FOBT doppelt so hoch wie beim g-FOBT (2,23 vs. 1,24 %) [11]. Ähnliche Ergebnisse konnten Hol et al. [12] erzielen: Detektionsrate von fortgeschrittenen Neoplasien beim i-FOBT 2,4 % und beim g-FOBT 1,1 %.

Merke

Seit dem 1.4.2017 ist der i-FOBT von den Sozialversicherungsträgern zur gesetzlichen Darmkrebsvorsorge als primäres Verfahren zugelassen worden.

Durch die bessere Detektion fortgeschrittener Adenome könnte der i-FOBT somit dazu beitragen, die Inzidenz des KRK weiter zu senken. In der europäischen Leitlinie zum KRK-Screening wird der i-FOBT bereits als kosteneffektive Alternative zum g-FOBT benannt und als Methode der Wahl angesehen [13]. Nachteilig wirkt sich derzeit die Vielzahl der Tests mit unterschiedlicher Qualität aus. Hundt et al. [14] konnten eine bessere Sensitivität und Spezifität für quantitative i-FOBTs erzielen. In dieser Studie, in der 6 verschiedenen reine i-FOBTs verglichen wurden, konnte für die Adenomdetektionsrate eine Sensitivität bis maximal 27 % bei allerdings sehr schwankenden Spezifitäten zwischen 58–96 % demonstriert werden (► **Tab. 1**).

Eine aktuelle Studie von Quintero et al. [15] zeigte eine identische KRK-Detektionsrate von i-FOBT und Koloskopie (0,1 %). Es wurden jedoch in der Koloskopie-Gruppe signifikant mehr fortgeschrittene (1,9 vs. 0,9 %) und nicht-fortgeschrittene Adenome (4,2 vs. 0,4 %) entdeckt. Andererseits war die Patientenakzeptanz in der i-FOBT-Gruppe deutlich höher (34,2 vs. 24,6 %). Vergleichbare Ergebnisse erzielten Hol et al. in ihrer Studie aus 2010 [12].

Es ist weiterhin bekannt, dass die Höhe der Konzentration von fäkalem Hämoglobin mit dem KRK-Risiko korreliert und dass somit eine quantitative Analyse einen zusätzlichen Nutzen bringt [7]. Postuliert wird, dass im Gegensatz zum g-FOBT in der Regel für den i-FOBT eine einzelne Stuhlprobe genügt. Oort et al. [16] konnten zeigen, dass Sensitivität und Spezifität des i-FOBTs durch eine zusätzliche Probe nicht weiter erhöht werden können. Aller-

dings sind die Daten hier widersprüchlich, in einer weiteren Studie konnte die Detektionsrate fortgeschrittener Neoplasien durch 2 Tests signifikant gesteigert werden. Aber nicht nur diese Eigenschaften eines Tests sind wichtig, sondern auch die Akzeptanz in der Bevölkerung. So konnten Hol et al. in einer prospektiven Vergleichsstudie nachweisen, dass die Akzeptanz des g-FOBTs durch ein spezielles Einladungsverfahren bei 49,5 %, die des i-FOBTs sogar bei 61,5 %, andererseits die der invasiven Sigmoidoskopie nur bei 32,4 % lag [12].

Enzymatische Tests sind eine weitere Methode zum KRK-Screening. Durch den Nachweis von M2PK (Pyruvat-Kinase 2) im Stuhl, einem Protein, das von Tumorzellen überexprimiert wird, kann ein Zuwachs an Sensitivität und Spezifität der Stuhltests erreicht werden. Einer Metaanalyse von Li et al. [17] zufolge, in der 10 Studien mit dem M2PK-Test verglichen wurden, konnte eine Sensitivität für KRK von 79 % und eine vergleichsweise schlechte Spezifität von 81 % erreicht werden. Der positive prädiktive Wert betrug 74 % und der negative prädiktive Wert 86 %. Dabei muss aber berücksichtigt werden, dass es sich auch hier um ausgewählte Patienten handelt und die Ergebnisse dahingehend interpretiert werden sollten. Ein direkter Vergleich des M2PK-Tests zum g-FOBT und i-FOBT mittels diagnostischer Odds-Ratio (Quotenverhältnis) in der Detektion des KRK zeigt ein schlechteres Ergebnis für den M2PK-Test. Schon aufgrund dieses schlechteren Quotenverhältnisses und wegen der deutlich geringen Spezifität (viele falsch positive Ergebnisse) wird der M2PK-Test derzeit allerdings nicht in den Leitlinien zum KRK-Screening empfohlen [18].

Mutationsanalyse im Stuhl

Das Prinzip beruht auf der Detektion abnormer DNA oder genetischen Markern des kolorektalen Karzinoms oder präkanzeröser Läsionen, die in den unteren GI-Trakt abgestoßen werden. Ziel ist der Nachweis von DNA-Mutationen, Mikrosatelliteninstabilitäten, beeinträchtigter DNA-Mismatch-Reparaturen und abnormer Methylierung [19–20]. Studien zeigen eine Sensitivität der fäkalen DNA-Testung bis 87 % und eine Spezifität bis 76 %. Kleinere Studien über molekulare DNA-Tests zeigen eine Sensitivität für KRK von 62–91 % und für Adenome von 26–73 %. Die Spezifität schwankt zwischen 93–100 %. Allerdings sind diese DNA-Tests im Vergleich zu den FOBTs relativ teuer. Es gibt eine Reihe unterschiedlicher DNA-Tests; so erbrachte der PHACTR3-Test eine Sensitivität von 55 % und eine Spezifität von 95 %. Eine aktuelle Metaanalyse mehrerer Studien bezüglich DNA-Tests erbrachte eine Sensitivität von 85 % in der Detektion von KRK und 60 % für Adenome > 1 cm. Generell ist die aktuelle Datenlage hier eher widersprüchlich und hängt vermutlich deutlich vom eingesetzten Test-Panel ab. Eine kürzlich veröffentlichte Studie zeigte bei ausgewähl-

ten Patienten im Vergleich zum Serum-Septin-9-Test (s. u.) eine deutlich höhere Sensitivität für Karzinome und Adenome.

Imperiale et al. stellten 2014 den Cologuard DNA-Test (Exact Sciences, Madison, WI, United States) vor. Dieser beinhaltet einen molekularen Assay für KRAS-Mutationen, aberrantem NDRG4 und BMP3-Methylierung, sowie einen β -Actin- und Hämoglobin-Immunoassay. Der Hämoglobin-Immunoassay entspricht einem FIT-Test, sodass der Cologuard-Test eine Kombination aus Genmutationstestung, Methylierungstestung und okkulten Bluttestung entspricht. Es konnte eine höhere Sensitivität und Spezifität als die FIT nachgewiesen werden [19].

Blutbasierte Screeningverfahren für das kolorektale Karzinom

Septin-9-Test

Genetische Alterationen in tumorspezifischer DNA lassen sich neben dem Nachweis im Stuhl auch im Blut bzw. Plasma nachweisen [21–22]. Einige methylierte Biomarker konnten in zirkulierender DNA im Blut nachgewiesen werden, hierunter ist das methylierte Septin 9 das am besten zu charakterisierende, insbesondere bezüglich kolorektalem Karzinom [21]. Das Septin-9-Gen zeigt eine Assoziation bei der Tumorgenese verschiedener Karzinome. Der Methylierungsstatus einer Sequenz im Gamma-1-Promoter (SEPT9_v2 Transkript) ermöglicht eine Unterscheidung zwischen gesunder Mukosa und Gewebe aus einem kolorektalen Karzinom. Das Verfahren besteht aus einer realtime-PCR aus wenigen Millilitern Plasma.

Der Plasma-SEPT-9-Methylierungstest (Epigenomics AG, Berlin, Germany) ist die einzige kommerziell verfügbare Blutuntersuchung für das KRK-Screening. Klinische Studien zeigen eine zufriedenstellende Sensitivität und Spezifität dieses Verfahrens in der Detektion des kolorektalen Karzinoms [21]. Beispielsweise wiesen Nicholas T et al. in ihrer prospektiven Studie, bei der sie den Septin-9-Test in vier verschiedenen Laboren anwendeten, eine Spezifität von 68 % sowie eine Sensitivität von 80 % nach. Dennoch zeigen einige Studien, die FIT und den Septin-9-Test vergleichen, bessere Ergebnisse für FIT bei geringeren Kosten [22].

Endoskopische Verfahren

Koloskopie

Die komplette Koloskopie besitzt sowohl die höchste Sensitivität als auch Spezifität für das Detektieren von Adenomen und Karzinomen [18]. Die direkte Visualisierung des Rektums, Kolons und terminalen Ileums mit flexiblen Endoskopen wurde erstmals 1969 von Wolff et Shinya beschrieben. Im Jahr 1973 gelang die erste endoskopische Adenomabtragung (Polypektomie) [23].

Merke

In Deutschland wird die Vorsorgekoloskopie seit Oktober 2002 allen gesetzlich Versicherten ab dem 55. Lebensjahr als primäre KRK-Screeningoption angeboten. Eine Wiederholung bei unauffälligem Befund wird alle 10 Jahre empfohlen.

Das kolorektale Karzinom bietet sich aufgrund des sehr langsamen Fortschreitens für ein Screeningverfahren an. Es besteht eine Adenom-Karzinom-Sequenz, der jährliche Übergang von einem fortgeschrittenen Adenom in ein präklinisches Karzinom und letztlich in ein klinisch manifestes Karzinom beträgt 5 % bzw. <20 % [18]. Dadurch ergibt sich ein großes Zeitfenster zur Adenomabtragung vor Transformation in ein Malignom. Durch die Vorsorgekoloskopie konnte die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms deutlich reduziert werden. Nach aktuellen Daten wurde im Zeitraum 2003 – 2012 die KRK-Inzidenz in der Altersgruppe ab 55 Jahren um 17 – 26 % gesenkt. Langfristig konnten somit in der deutschen Bevölkerung circa 180 000 Darmkrebsfälle verhindert werden [6].

Ziel neuer Techniken ist es, die Adenomdetektionsrate weiter zu erhöhen und somit den beschriebenen Trend der KRK-Inzidenzreduktion zu intensivieren. Ein weiteres Ziel ist der Rückgang sogenannter Intervallkarzinome. Dabei handelt es sich definitionsgemäß um Karzinome, die innerhalb von 3 Jahren nach unauffälliger Koloskopie diagnostiziert werden.

HD-Koloskopie und virtuelle Chromoendoskopie

Die hochauflösende („High-Definition“) Koloskopie zeigt in mehreren Studien gegenüber der konventionellen „Standard-Definition“ (SD) Weißlichtendoskopie keine signifikante Überlegenheit in der Adenomdetektionsrate [24–26]. Eine verbesserte Neoplasiedetektion ist nur für die reale Chromoendoskopie (Methylenblau/Indigocarmin) nach vorliegender Studienlage bewiesen. Dies gilt insbesondere für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen. Bei der Colitis ulcerosa ist die Methylenblau-Applikation heute obligat. Die virtuelle Chromoendoskopie konnte die Adenomdetektionsrate in mehreren Studien erhöhen, allerdings wurde hierzu meist Weißlichtendoskopie mit HD-Endoskopie unter Hinzunahme virtueller Filter verwendet. Dadurch bleibt die Aussagekraft eingeschränkt, da nicht klar ist, welchen zusätzlichen Einfluss die HD-Technik hatte. Allerdings konnte vor allem die Detektionsrate für kleine und flache Läsionen erhöht werden. In einer britischen Metaanalyse von 5 Studien aus 2011 zeigte sich kein Vorteil der virtuellen Chromoendoskopie gegenüber alleiniger HD-Technik. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass diese Daten mit virtuellen Chromoendoskopie-Techniken der 1. Generation erhoben wurden. Aktuelle Ergebnisse der Studien zur erweiterten Technik der 2. Generation (NBI-2) liegen derzeit noch nicht vor.

Merke

Aus der praktischen klinischen Erfahrung gilt festzuhalten, dass die HD-Endoskopie heute nicht nur in der Koloskopie, sondern in der gesamten flexiblen Endoskopie obligat erscheint.

Mittels virtueller Chromoendoskopie gelingt in vielen Fällen eine bessere Abgrenzung der gefundenen Läsionen gegenüber der umgebenden Kolonschleimhaut. Die aktuell publizierte S2k-Leitlinie „Qualitätsstandards in der gastrointestinalen Endoskopie“ macht hierzu folgende Aussage: Koloskopische Untersuchungen sollen mit hochauflösenden (HD-) Videoendoskopen durchgeführt werden. Die Anwendung erweiterter Bildgebungsverfahren (z. B. direkte und virtuelle Chromoendoskopie/Zoom-Endoskopie) kann in bestimmten Situationen eine Verbesserung darstellen [18].

Die aktuelle Entwicklung geht noch einen Schritt weiter. Moderne Bildgebung über Endomikroskopie, digitale Spektroskopie und molekulares Imaging werden zukünftig eine Visualisierung der Kolonoberfläche auf einer anderen Ebene möglich machen. Durch sie ist nicht nur eine morphologische Abbildung auf Zellebene, sondern auch eine funktionelle Darstellung humaner Carrierprozesse der Darmwand möglich.

Sigmoidoskopie

Die flexible Sigmoidoskopie zeigt eine signifikante verringerte Inzidenz und Mortalität für vor allem distale kolorektale Karzinome in einigen Studien [27–29]. Sie ermöglicht jedoch keine Beurteilung aller Darmabschnitte und proximale Karzinome können übersehen werden. In einer großen multizentrischen Studie wiesen immerhin 50 % der Patienten dysplastische Läsionen im proximalen Kolon auf. Daher wird die komplette Koloskopie sowohl in der S3-Leitlinie KRK als auch in der aktuellen S2k-Leitlinie Endoskopie als primäre Screeningmethode empfohlen [18]. In den angelsächsischen Ländern spielt die Sigmoidoskopie im Rahmen der ökonomisch allokierten Vorsorge jedoch weiterhin eine Rolle.

Virtuelle Verfahren (CT-/MRT-Kolonoskopie)

Es liegen große Studien zur CT-Kolonografie als primäre Screeningmethode beim KRK vor. Adenomatöse Läsionen mit einer Größe von >6 mm werden mit einer Sensitivität von ca. 90 % und einer Spezifität von 86 % zuverlässig dargestellt [30, 31]. Dies führte dazu, dass die CT-Kolonografie inzwischen vor allem in den USA zum Massenscreening eingesetzt wird und zunehmend als primäre Alternative zur realen Koloskopie gilt. In der aktuellen amerikanischen Leitlinie wird die CT-Kolonoskopie neben dem i-FOBT als erste Alternative bei Ablehnung der Screening-Koloskopie empfohlen.

Nicht zu vernachlässigen ist die weiterhin zwar schon deutlich reduzierte, jedoch nicht unerhebliche Strahlenexposition. Daher erscheint eine Übertragung in den europäischen Raum, insbesondere Deutschland nicht akzeptabel. In den USA mehren sich inzwischen ebenfalls die Bedenken gegen den massenhaften Einsatz dieser Technologie bei Gesunden. Die MR-Kolonografie wurde im Rahmen von Studien evaluiert und zeigt eine vergleichbare Sensitivität wie die CT-Kolonoskopie [32]. Sie hat sich allerdings weder in Europa noch in den USA durchsetzen können und spielt daher auch nur eine untergeordnete Rolle beim KKK-Screening.

Merke

Beide Verfahren sollten nur bei Patienten eingesetzt werden, bei denen eine endoskopische Koloskopie technisch nicht durchführbar ist [33].

Kapselkoloskopie

Nach der mittlerweile im klinischen Alltag etablierten Kapselendoskopie für den Dünndarm wurde das Verfahren für das Kolon weiterentwickelt und an die notwendigen Gegebenheiten angepasst [34]. Die diagnostische Ausbeute der 1. Generation der Kolonkapseln steht der konventionellen Koloskopie aber deutlich nach. Allerdings konnte die 2. Generation der Kolonkapsel die diagnostische Ausbeute weiter erhöhen [36, 37]. Die Kapselendoskopie ist noch keine adäquate Alternative zur Screening-Koloskopie, kann aber bei Patienten zum Einsatz kommen, die ansonsten keine Vorsorge wahrnehmen würden, ferner bei Patienten, bei denen eine komplette, konventionelle Koloskopie aus technischen Gründen scheitert. Die Rate an inkompletten Koloskopien variiert zwischen 4–25%.

Merke

Sowohl die virtuelle Koloskopie als auch die Kolon-Kapsel könnten in Zukunft als risikoadaptiertes Filterverfahren dienen: Denn nur bei insgesamt 25–30% aller asymptomatischen Menschen wird beim Screening ein relevanter Befund erhoben, der dann zwangsläufig eine invasive Koloskopie nach sich ziehen muss.

Spektroskopie/Onkoskopie

Am Horizont zeichnen sich ganz andere technologische Novitäten ab. Mit der Methode der Feldkanzerisierung soll eine Vorhersage über weiter proximal gelegene Karzino- und Adenome gemacht werden. Die Testung von optischen Biomarkern erlaubt eine Aussage über die mikrovaskuläre und intrazelluläre Struktur. Die alleinige Untersuchung der Rektumschleimhaut mit der Evaluation ihrer mikrovaskulären Struktur durch die Spektroskopie kann mit hoher Prädiktion die Wahrscheinlichkeit eines KKK und/oder eines Adenoms vorhersagen. Vorteile dieses Verfahrens sind die fehlende Darmvorbereitung und die geringe Invasivität der Methode. Erste Pilotstu-

dien mit dieser neuen Methode belegen das ganz neuartige Entwicklungsfeld. Die Genauigkeit dieser Methode soll zwischen 85–93% liegen.

Darmkrebsvorsorge 2017 – was wurde erreicht?

Prof. Dr. Jürgen F. Riemann hat schon früh erkannt, dass die wichtigste Voraussetzung für die Akzeptanz der Screeningmaßnahmen die Information der Berechtigten darstellt. Das hat schon das von ihm initiierte bayerische Modellprojekt in den 90er Jahren gezeigt. In diesem Projekt ging es darum, in einer dreijährigen Informationsaktion die Akzeptanz des Stuhltests auf okkultes Blut zu steigern. Beratungsleistungen und Tests waren außerhalb des Budgets abrechenbar. Das Projekt wurde in München, Regensburg und Straubing durchgeführt. Nahmen zu Beginn des Projektes nur 11–12% der Männer und 25–30% der Frauen an den Vorsorgeuntersuchungen teil, konnte durch eine intensive Informationskampagne die Teilnehmerrate bei den Männern um 15% und bei den Frauen sogar um 30% gesteigert werden.

Dieser Erfolg hat den Initiatoren zum einen gezeigt, dass Vorsorge dann Akzeptanz findet, wenn kontinuierlich allgemeinverständliche Information in der Bevölkerung präsent ist, zum anderen zu dem Entschluss geführt, 1997 anlässlich Riemanns Präsidentschaft der 52. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) eine Stiftung ins Leben zu rufen, die sich zum Ziel gesetzt hat, über Darmkrebsvorsorge und Früherkennung zu informieren und dazu zu motivieren. Dies sollte durch seriöse Presse- und Lobbyarbeit geschehen. Das der Stiftung damals gestellte Ziel, war, die Zahl der Krebstoten bis zum Jahr 2010 zu halbieren. Auch wenn dies nicht erreicht wurde, hat die unermüdliche Stiftungsarbeit vieles bewegt.

Der nationale Krebsplan des Bundesgesundheitsministeriums hat sich zum Ziel gesetzt, eine Bestandsaufnahme aller an der Krebsvorsorge Beteiligten zu organisieren und gemeinsame Ziele für die Zukunft abzustimmen. Die Steuergruppe des nationalen Krebsplans des Bundesministeriums für Gesundheit hat im Jahre 2008 der Arbeitsgruppe 1 „Krebsfrüherkennung“ im Handlungsfeld 1 Ziel 2b die Weiterentwicklung der Dickdarmkrebsvorsorge aufgetragen. Sprecher dieser Arbeitsgruppe 1 ist Jürgen Riemann. In diese Gruppe wurde auch Frau Dr. Maar, die Vorsitzende der Felix Burda Stiftung berufen. Somit hat man schon mit der Besetzung dieser Arbeitsgruppe demonstriert, dass klar erkannt wurde, wie wichtig die Öffentlichkeitsarbeit der Stiftungen in diesem Kontext ist. Die Umsetzungsempfehlungen der Arbeitsgruppe zielten in Richtung Einladungsverfahren, um somit durch Verlassen des opportunistischen Präventionsverfahrens mehr Menschen erreichen zu können.

Modellprojekte im Saarland und in Bayern sind mit finanzieller Unterstützung des Bundesgesundheitsministeriums umgesetzt worden und haben grundlegende wissenschaftliche Daten generiert. Hier sei das KolosSal-Projekt (Effektivität der Früherkennungskoloskopie: eine Saarland-weite Studie) genannt, das unter der Schirmherrschaft der Stiftung LebensBlicke durchgeführt wird und schon zahlreiche Publikationen generiert hat. Die wichtigsten Erkenntnisse dieser Untersuchungen wiederum haben Einfluss auf die Screeningempfehlungen der Zukunft: Wie lange müssen Intervalle zwischen unauffälligen Screening-Koloskopien wirklich sein, um Sicherheit zu haben, was sind die Hauptursachen der Intervallkarzinome und welche Transitionszeit der kolorektalen Karzinome besteht in welcher Altersgruppe, um zu wissen, ab welchem Alter eine Vorsorgekoloskopie nicht mehr sinnvoll ist.

Nicht zuletzt auch als Ergebnis von Empfehlungen aus dem nationalen Krebsplan kann das Gesetz zur „Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (KFRG)“ gesehen werden, das am 9.4.2013 in Kraft getreten ist. Kernpunkt dieses Gesetzes ist, dass das bisher opportunistische Darmkrebs-Screening in ein organisiertes Einladungsverfahren umgewandelt werden soll, wie das zurzeit schon für das Brustkrebs-Screening der Fall ist. Der Gemeinsame Bundesausschuss von Bundesrat und Bundestag hatten die Aufgabe, bis 2016 die inhaltliche und organisatorische Ausgestaltung der Früherkennungsprogramme für Darmkrebs vorzulegen. Dies ist leider bis heute nicht umgesetzt worden, sodass hier klar festgestellt werden kann, dass die Arbeit nach wie vor nicht beendet ist. Dennoch zeigt jetzt auch die Einführung des immunologischen Stuhltests seit April 2017 diesen Jahres, dass die unermüdliche redundante Arbeit sich doch lohnt. Jeder, der die Ausdauer und den perpetuierenden Optimismus von Prof. Riemann kennt, bezweifelt nicht, dass auch diese umsetzbar sein sollte.

Jürgen Riemann hat eindrücklich gezeigt, dass beständiges Bemühen, die Kombination aus medizinisch-wissenschaftlichem Standing, die Einbindung Betroffener als auch politisch und wirtschaftlich Verantwortlicher ein Schlüssel zum Erfolg sein können. All dies kann mit Fug und Recht Jürgen Riemann in den letzten 20 Jahren zugeschrieben werden. Kontinuität, Ausdauer, die Begleitung politischer Entscheidungsprozesse und Opponieren, wenn es notwendig scheint, das alles hat letztlich zum Erfolg geführt, zumindest zu dem oben genannten Zwischenerfolg auf dem Weg in eine Zukunft ohne Darmkrebs.

KERNAUSSAGEN

- Noch immer ist das kolorektale Karzinom (KRK), insbesondere in der westlichen Welt, ein Karzinom mit hoher Inzidenz, trotz aller objektivierbaren Fortschritte in Vorsorge und Früherkennung/ Screening.
- Dabei ist die Sterblichkeit in den letzten Jahren erfreulicherweise deutlich zurückgegangen, was darauf schließen lässt, dass auch die Bemühungen in der Prävention erste Früchte tragen.
- Allerdings bleibt trotz aller Fortschritte in Prophylaxe, Früherkennung und Therapie das kolorektale Karzinom aufgrund unserer demografischen Entwicklung ein Tumor mit anhaltend hoher Inzidenz.
- Vor allem eine bessere Aufklärung des Patienten, aber auch eine Erweiterung der Angebotspalette, sollten diese Zahlen in den nächsten Jahren weiter verbessern.
- Unabdingbar erscheint in Zukunft aber auch eine individuelle, Risiko-adaptierte Allokation der Screeningverfahren mit dem Ziel einer größtmöglichen Vorsorgequalität.
- Neben Sensitivität und Spezifität der einzelnen Verfahren ist dabei auch die Patientenaufklärung, Compliance und Akzeptanz ein entscheidender Zielparame-ter.
- Allerdings bleibt zu beachten, dass eine 100 %ige Sensitivität mit keiner Methode erreichbar ist, da jede Screeningmethode Vorteile, Limitationen und Nachteile birgt.
- Zukünftige Screeningstrategien basieren daher neben dem individuellen KRK-Risiko auch auf den Wünschen und Bedürfnissen des zu untersuchenden Patienten. Denn nur bei einem gut informierten Patienten kann sich die Akzeptanz und Qualität der KRK-Vorsorge verbessern.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Autorinnen/Autoren

PD Dr. med. Axel Eickhoff

Chefarzt der Medizinischen Klinik, Klinikum Hanau

PD Dr. med. Dirk Hartmann

Ärztlicher Direktor und Chefarzt Klinik für Innere Medizin I, Sana Klinikum Lichtenberg

Prof. Dr. med. Ralf Jakobs

Chefarzt der Medizinischen Klinik C, Klinikum Ludwigshafen

Prof. Dr. med. Dieter Schilling

Chefarzt der Medizinischen Klinik II, Diakonissenkrankenhaus Mannheim

Prof. Dr. med. Henning Ernst Adamek

Direktor der Medizinischen Klinik II, Klinikum Leverkusen

Prof. Dr. med. Bernd Kohler

Ehem. Chefarzt der Medizinischen Klinik, Fürst-Stirum-Klinik Bruchsal

Dr. med. Claus Benz

Chefarzt der Inneren Medizin, Evangelisches Krankenhaus Köln-Weyertal

Prof. Dr. med. Joachim C. Arnold

Chefarzt der Klinik für Gastroenterologie, Agaplesion Diakonieklinikum Rotenburg/ Wümme

Dr. med. Matthias Harloff

Ehem. Chefarzt der Inneren Medizin I, St. Elisabeth Klinik Saarlouis

Dr. med. Matthias Maier

Chefarzt der Inneren Medizin, Knappschaftsklinikum Saar

Dr. med. Christian-René de Mas

Chefarzt der Klinik für Innere Medizin-Gastroenterologie, Marienhaus Klinikum Neuwied

Dr. med. Wolf-Rüdiger Martin

Chefarzt der Inneren Medizin-Gastroenterologie, DRK Krankenhaus Hannover

Dr. med. Jos Weber

Chef du service de Gastro-entérologie, Centre Hospitalier de Luxembourg

Dr. med. Dorothee Dorlars

Klinik für Gastroenterologie, Klinikum Kassel

Prof. Dr. med. Júlio Carlos Pereira-Lima

Chefarzt Gastroenterologia, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Axel Eickhoff

Medizinische Klinik, Klinikum Hanau
Leimenstr. 20
63450 Hanau
axel_eickhoff@klinikum-hanau.de

Literatur

- [1] Riemann JF. Ist Evidenz der allein entscheidende Maßstab? Dtsch Med Wochenschr 2016; 41: 732
- [2] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015; 136: E359–E386
- [3] Andus T. Klinische Gastroenterologie: Das Buch für Fort- und Weiterbildung plus DVD mit über 1400 Befunden. Stuttgart: Thieme; 2012
- [4] Leitlinienprogramm Onkologie | S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. August 2014. Im Internet: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OL_S3_KRK_2014-08-verlaengert.pdf
- [5] Brenner H, Altenhofen L, Katalinic A et al. Sojourn time of preclinical colorectal cancer by sex and age: estimates from the German national screening colonoscopy database. Am J Epidemiol 2011; 174: 1140–1146
- [6] Brenner H, Schrotz-King P, Hollecsek B. Rückgang der Inzidenz und Mortalität von Darmkrebs in Deutschland. Dtsch Arztebl Int 2016; 113: 101–106
- [7] Song L, Li Y. Current noninvasive tests for colorectal cancer screening: An overview of colorectal cancer screening tests. World J Gastrointest Oncol 2016; 8: 793–800
- [8] van Rossum LGM, van Rijn AF et al. Colorectal cancer screening comparing no screening, immunochemical and guaiac fecal occult blood tests: a cost-effectiveness analysis. Int J Cancer 2011; 128: 1908–1917
- [9] Lee JK, Liles EG, Bent S et al. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2014; 160: 171
- [10] Dhaliwal A, Vlachostergios PJ, Oikonomou KG et al. Fecal DNA testing for colorectal cancer screening: Molecular targets and perspectives. World J Gastrointest Oncol 2015; 7: 178–183
- [11] Zhu MM, Zu XT, Nie F et al. Comparison of immunochemical and guaiac-based fecal occult blood test in screening and surveillance for advanced colorectal neoplasms: a meta-analysis. J Dig Dis 2010; 11: 148–160
- [12] Hol L, van Leeram ME, van Ballegooijen M et al. Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. Gut 2010; 59: 62–68
- [13] Ladabaum U, Alvarez-Osorio L, Rösch T et al. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening in Germany: current endoscopic and fecal testing strategies versus plasma methylated Septin 9 DNA. Endoscopy Int Open 2014; 2: E96–E104
- [14] Hundt S, Haug U, Brenner H. Comparative evaluation of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal adenoma detection. Ann Intern Med 2009; 150: 162–169
- [15] Quintero E, Castells A, Bujanda L et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. N Engl J Med 2012; 366: 697–706
- [16] Oort FA, van Turenhout ST, Coupé VM et al. Double sampling of a faecal immunochemical test is not superior to single sampling for detection of colorectal neoplasia: a colonoscopy controlled prospective cohort study. BMC Cancer 2011; 11: 434, 2011
- [17] Health Quality Ontario. Screening methods for early detection of colorectal cancers and polyps: summary of evidence-based analyses. Ont Health Technol Assess Ser 2009; 9: 1–65
- [18] Denzer U, Beilenhoff U, Eickhoff A et al. S2k-Leitlinie Qualitätssanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie (Kurzversion), AWMF-Register Nr. 021–022. Erstauflage 2015. Z Gastroenterol 2015; 53: 1496–1530
- [19] Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. New Engl J Med 2014; 370: 1287–1297
- [20] Lofton-Day C, Model F, de Vos T et al. DNA methylation biomarkers for blood-based colorectal cancer screening. Clin Chem 2008; 54: 414–423

- [21] Potter NT, Hurban P, White MN et al. Validation of a real-time PCR-based qualitative assay for the detection of methylated SEPT9 DNA in human plasma. *Clin Chem* 2014; 60: 1183–1191
- [22] de Vos T, Tetzner R, Model F et al. Circulating methylated SEPT9 DNA in plasma is a biomarker for colorectal cancer. *Clin Chem* 2009; 55: 1337–1346
- [23] Wolff WI, Shinya H. Colonofiberscopy. *JAMA* 1971; 217: 1509–1512
- [24] East JE, Stavrinidis M, Thomas-Gibson S et al. A comparative study of standard vs. high definition colonoscopy for adenoma and hyperplastic polyp detection with optimized withdrawal technique. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 768–776
- [25] Erim T, Rivas JM, Velis E et al. Role of high definition colonoscopy in colorectal adenomatous polyp detection. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4001–4006
- [26] Testoni PA, Notaristefano C, Vailati C et al. High-definition colonoscopy with i-Scan: better diagnosis for small polyps and flat adenomas. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5231–5239
- [27] Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *New Engl J Med* 2012; 366: 2345–2357
- [28] Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY et al. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *New Engl J Med* 2000; 343: 169–174
- [29] Holme Ø, Schoen RE, Senore C et al. Effectiveness of flexible sigmoidoscopy screening in men and women and different age groups: pooled analysis of randomised trials. *BMJ (Clinical research ed.)* 2017; 356: i6673
- [30] Heresbach D, Djabbari M, Riou F et al. Accuracy of computed tomographic colonography in a nationwide multicentre trial, and its relation to radiologist expertise. *Gut* 2011; 60: 658–665
- [31] Johnson CD, Chen M, Toledano AY et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *New Engl J Med* 2008; 359: 1207–1217
- [32] Hartmann D, Bassler B, Schilling D et al. Colorectal polyps: detection with dark-lumen MR colonography versus conventional colonoscopy. *Radiology* 2006; 238: 143–149
- [33] Franco DL, Leighton JA, Gurudu SR. Approach to Incomplete Colonoscopy: New Techniques and Technologies. *Gastroenterol Hepatol* 2017; 13: 476–483
- [34] Schoofs N, Devière J, van Gossum A. PillCam colon capsule endoscopy compared with colonoscopy for colorectal tumor diagnosis: a prospective pilot study. *Endoscopy* 2006; 38: 971–977
- [35] Eliakim R, Yassin K, Niv Y et al. Prospective multicenter performance evaluation of the second-generation colon capsule compared with colonoscopy. *Endoscopy* 2009; 41: 1026–1031
- [36] van Gossum A, Munoz-Navas M, Navas MM et al. Capsule endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer. *New Engl J Med* 2009; 361: 264–270
- [37] Riemann JF, Albert J, Altenhofen L et al. Kolonkapsel als Vorsorge – Untersuchung Positionspapier der Stiftung Lebensblicke. *Z Gastroenterol* 2016; 54: 259

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-124737>
 Dtsch Med Wochenschr 2018; 143: 115–122
 © Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York
 ISSN 0012-0472