



"Wissen schaf(f)t Nutzen – Was leistet die Darmkrebsprävention"

Symposium der Stiftung LebensBlicke

am 07. Oktober 2016

beim Deutschen Kongress für Versorgungsforschung in Berlin



A. Helou



J. F. Riemann

Moderation:

(Dr. Antonius Helou, MPH, Ministerialrat, Leiter des Referats 315 "Nicht übertragbare Krankheiten"
Bundesministerium für Gesundheit, Bonn)

Wissen schaf(f)t Nutzen – Kongress für Versorgungsforschung

Seit 2002 gibt es in der Regelversorgung in Deutschland ein opportunistisches Darmkrebscreening. Es sieht einen Test auf nicht sichtbares Blut im Stuhl und eine Darmspiegelung vor. Ein Symposium auf dem Kongress für Versorgungsforschung in Berlin, das von der Stiftung LebensBlicke organisiert wurde, ist der Frage nachgegangen: "Was leistet die Darmkrebsprävention?". Diese Veranstaltung wurde von Dr. A. Helou vom Bundesgesundheitsministerium und dem Vorsitzenden der Stiftung moderiert. Im Ergebnis zeigt dieses Symposium, dass in den 14 Jahren durchaus große Fortschritte in der Darmkrebsvorsorge und -Früherkennung erzielt worden sind. Vor allem die Vorsorgedarmspiegelung ist eine echte Erfolgsgeschichte. "Dennoch sind die Neuerkrankungsraten und die Todesfälle immer noch viel zu hoch, so dass unverändert **Handlungsbedarf** besteht", so der Vorsitzende der Stiftung LebensBlicke, Professor Dr. J.F. Riemann.

Programm

Verbesserte Compliance zum Darmkrebs-Screening durch die neuen Blut- und Stuhlbasieren Tests bei primären Koloskopie-Verweigerern in Deutschland

A. Adler, Berlin

Koloskopie: ein Erfolgsmodell im Vorsorgeangebot

J. Aschenbeck, Berlin

Risikoadaptierte Vorsorge – wem nützt sie?

D. Hartmann, Berlin

Niederschwellige Perspektiven: Bluttests, Biomarker, Kapsel

F. Kolligs, Berlin



Dr. Andreas Adler

**Charité-Universitätsmedizin Berlin, Virchow-Klinikum,
Zentrale Interdisziplinäre Endoskopie**

Deutschland an der Schwelle vom g-FOBT zum i-FOBT

Seit 2002 gibt es die erweiterten Früherkennungsrichtlinien für das kolorektale Karzinom: Der jährliche Okkultbluttest (FOBT) ab dem 50. Lebensjahr (alle 2 Jahre ab 55) und die Vorsorgekoloskopie ab dem 56. Lebensjahr mit einer Wiederholung nach 10 Jahren, wenn diese unauffällig war. Wie große Studien zeigen, nimmt in den USA und in Deutschland die

Inzidenz und Mortalität am kolorektalen Karzinom seit Einführung des nationalen Screeningprogramms langsam und kontinuierlich ab. Insbesondere kann ein Stadienshift zu immer früheren Erkrankungsstadien festgestellt werden, die heilbar sind. Zu Beginn des Vorsorgeprogramms wurden die meisten Patienten im nur palliativ therapierbaren UICC Stadium IV diagnostiziert, derzeit mehr als 50% im heilbaren UICC-Stadium I.

Mehr als 50 % aller Berechtigten nehmen zurzeit allerdings gar nicht an der Darmkrebs-Früherkennung teil! Die Akzeptanz der Koloskopie als dem Goldstandard und der Stuhltests ist gering, besonders die Langzeitakzeptanz. Weniger als die Hälfte macht den Stuhltest regelmäßig. Wie die Studien im Rahmen des Berlin Colonoscopy Projects (BECOP) zeigen, wird die Vorbereitung zur Koloskopie mit der Darmreinigung als unangenehmer empfunden als die eigentliche Darmspiegelung. Dieses liegt auch an der zunehmenden und sicheren Sedation durch Propofol und die im Vergleich niedrige Komplikationsrate.

Fortschritte bei den Stuhltests. In den letzten 10 Jahren setzen sich die immunologischen Stuhltests immer mehr durch, da sie spezifischer als die Guajak-basierten Tests sind. Sie weisen nur menschliches Hämoglobin nach. Der Patient muss keine spezielle Diät mehr einhalten. Im Vergleich beider Verfahren kann mit den empfindlicheren immunologischen Stuhltests die Sensitivität um 90% gesteigert werden bei gleichzeitiger Verbesserung der Spezifität um ca. 40% für Karzinome und fortgeschrittene Adenome. Nach den Europäischen Leitlinien sollten nur noch i-FOBTs verwendet werden, die hierfür eine Sensitivität von mindestens 25% und eine Spezifität von mindestens 90% haben. In Deutschland wird der i-FOBT immer noch als IGELE-Leistung durchgeführt. Geplant ist die Einführung in die kassenärztliche Versorgung ab 2017.

Die neuen immunologischen Stuhl- und Blut-Tests haben das Potential, sich als Filtertests hin zu einer gezielteren individualisierten Vorsorgestrategie zu entwickeln. Wie eine aktuelle Berliner Akzeptanz-Studie bei fast 200 Teilnehmern bei Betriebsärzten großer Berliner Firmen zeigt, kann die Teilnehmerquote an der Darmkrebsvorsorge durch das Angebot der neuen immunologischen Stuhl- und Bluttests deutlich gesteigert werden (A. Adler et al.; BMC Gastroenterology 2014; 14: 183-191). Insbesondere haben sich alle positiv Getesteten dann doch einer Koloskopie unterzogen.

Schlussfolgerungen: Es sollten klare rechtliche Rahmenbedingungen für ein bundesweit organisiertes Darmkrebscreening mit Einladungs-/Aufforderungsverfahren festgelegt werden. Es sollten die Voraussetzungen geschaffen werden für die Einführung des Stuhltests iFOBT in die gesetzliche Regelversorgung. Alternative Tests können kosteneffizient sein, wenn sie die Vorsorgebereitschaft in der Bevölkerung erhöhen. Daher wird es sicher nicht weniger Vorsorgekoloskopien geben, aber die Zahl der positiv Vorgetesteten wird zunehmen. Durch den Stadienshift wird die Zahl der Vorsorgekoloskopien mit endoskopischer Adenomresektion auch mit aufwändigeren endoskopischen Abtragungsverfahren, wie der endoskopischen Mukosaresektion (EMR) oder der endoskopischen Submukosadisektion (ESD) zunehmen.



Dr. med. Jens Aschenbeck

Facharzt für Innere Medizin, Schwerpunkt Gastroenterologie, Berlin und Sprecher der Fachgruppe Kolorektales Karzinom im bng

Koloskopie: ein Erfolgsprojekt im Vorsorgeangebot

Darmkrebs ist eine schleichende Erkrankung, die meist unbemerkt fortschreitet. Er entsteht aus Vorstufen, die aus Veränderungen in der Darmschleimhaut – Polypen bzw. Adenomen – hervorgehen. Das Risiko steigt ab dem 50. Lebensjahr immer weiter an. Es besteht ein erhöhtes Risiko, wenn bereits nahe Verwandte an Darmkrebs erkrankt sind.

Rechtzeitig entdeckt ist Darmkrebs heilbar. Je früher er entdeckt wird, desto besser sind die Heilungschancen! Durch eine Vorsorge-Koloskopie können Krebsvorstufen entdeckt und entfernt werden. Das Erkrankungsrisiko sinkt dadurch erheblich. Etwa sechs Prozent der Bundesbürger erkranken im Laufe ihres Lebens an Darmkrebs. 2013 wird es nach Schätzungen des Robert Koch-Instituts in Deutschland mehr als 65.000 Neuerkrankungen geben. Jedes Jahr sterben etwa 40 Prozent der Neuerkrankten, das sind rund 26.000 Menschen. Nach Brustkrebs bei Frauen und Prostatakrebs bei Männern ist der Darmkrebs die

zweithäufigste Krebserkrankung. Nach Lungenkrebs ist Darmkrebs die zweithäufigste Krebstodesursache in Deutschland.

Seit Oktober 2002 gibt es ein gesetzliches Früherkennungsprogramm. Es bietet ab dem 50. Lebensjahr einen Test auf verstecktes (okkultes) Blut im Stuhl an. Ab dem 55. Lebensjahr haben die Versicherten Anspruch auf eine Darmspiegelung zur Früherkennung von Darmkrebs. Im Rahmen dieser Untersuchung werden gegebenenfalls Polypen entfernt, die ein Risikofaktor für die Entstehung des Tumors sind. Wenn die Erstuntersuchung vor dem 65. Lebensjahr stattgefunden hat, besteht nach zehn Jahren Anspruch auf eine weitere Darmspiegelung. Die Untersuchung ist weitgehend schmerzfrei ("Schlafspritze") und sehr sicher (es gibt nur sehr selten Komplikationen).

Nach Angaben des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung (ZI) wurden bundesweit bis Ende 2010 bei Personen im Alter von 55 bis 84 Jahren 98.734 Darmkrebsfälle durch die Teilnahme an Früherkennungs-Darmspiegelungen verhindert. Weitere 47.168 Erkrankungen konnten in einem frühen, in den meisten Fällen heilbaren Stadium entdeckt werden.



PD Dr. Dirk Hartmann

**Klinik für Innere Medizin I mit Schwerpunkt Gastroenterologie,
Sana Klinikum Berlin-Lichtenberg**

Risikoadaptierte Vorsorge – wem nützt sie?

Mit jährlich ca. 67.000 Neuerkrankungen ist der Darmkrebs bei Männern und Frauen die zweithäufigste Krebserkrankung in Deutschland. Zahlreiche Risikofaktoren für die Entstehung des kolorektalen Karzinoms sind in den letzten Jahrzehnten in großen epidemiologischen Studien identifiziert worden. Sie legen nahe, dass der Beginn der Darmkrebsvorsorge und der Darmkrebsfrüherkennung an das persönliche Risiko angepasst werden sollte.

Risiko nimmt mit dem Alter zu. Das Risiko an einem Darmkrebs zu erkranken steigt ab dem 50. Lebensjahr exponentiell an. Auf diesen Daten gründet auch die bisher gültige Vorsorgeempfehlung. Die gesetzlichen Krankenkassen vergüten einen jährlichen Stuhltest ab dem 50. Lebensjahr bis zum Alter von 54 Jahren. Ab dem 55. Lebensjahr kann der Versicherte eine Vorsorgedarmspiegelung in Anspruch nehmen. Alternativ steht ein Stuhltest alle 2 Jahre zur Verfügung.

Männer erkranken früher an Darmkrebs. Zahlreiche Studien zeigen, dass Männer früher an Darmkrebs erkranken. Dies zeigen auch die von Brenner et al. 2015 publizierten Daten zur Darmkrebsfrüherkennung in Deutschland. Im Durchschnitt erkranken genauso viele Männer zwischen 50 und 60 Jahre wie Frauen zwischen 60 und 70 Jahren. Diese Fakten weisen darauf hin, dass eine Vorsorge bei Männern bereits mit 45 Jahren sinnvoll ist.

Darmkrebs in der Familie erhöht das Risiko. Etwa 20-30% der Darmkrebsfälle treten „familiär gehäuft“ auf, d. h. es kann ein gehäuftes Vorkommen der Krebserkrankung innerhalb einer Familie beobachtet werden,

ohne dass jedoch konkrete genetische Ursachen identifiziert werden können. Für Verwandte ersten Grades (Eltern, Geschwister, Kinder) eines Patienten mit einem Darmkrebs ist das mittlere Risiko 2- bis 3-fach erhöht. Eine weitere, 3- bis 4-fache Risikosteigerung besteht, wenn bei dem Indexpatienten das kolorektale Karzinom vor dem 60. Lebensjahr aufgetreten ist. Daher sollten Verwandte ersten Grades von Patienten mit kolorektalem Karzinom in einem Lebensalter, das 10 Jahre vor dem Alterszeitpunkt des Auftretens des Karzinoms beim Indexpatienten liegt, erstmals komplett koloskopiert werden, spätestens im Alter von 40-45 Jahren.

Rauchen und Übergewicht steigern das Risiko. Weitere individuelle Risikofaktoren sind Rauchen und Übergewicht. So nimmt das Risiko an einem Darmkrebs zu erkranken mit steigendem Body-Mass-Index zu. Dies gilt für beide Geschlechter und insbesondere für Männer. Das Rauchen ist nicht nur für den Lungenkrebs ein Risikofaktor. Auch das kolorektale Karzinom tritt gehäuft bei Rauchern auf.

Flexibilisierung der Altersgrenzen und der Zielgruppen. Risikoadaptierte Vorsorge bedeutet Flexibilisierung der Altersgrenzen und der Zielgruppen. Menschen mit einem erhöhten Risiko sollten früher mit der Vorsorge beginnen, um die Erkrankung an Darmkrebs zu verhindern. Hierzu ist eine vermehrte Aufklärung über das persönliche Risiko erforderlich. Alters- und geschlechtsbezogene Faktoren, sowie das familiäre Risiko können im Gegensatz zu veränderbaren Risiken nicht beeinflusst werden. Sie müssen jedoch in der Vorsorgestrategie in Zukunft mehr Beachtung finden.



Prof. Dr. Frank Kolligs

**Klinik für Innere Medizin und Gastroenterologie,
Helios Klinikum Berlin-Buch**

Niederschwellige Perspektiven: Bluttests, Biomarker, Kapsel

Die heute molekular gut definierte Adenom-Karzinomsequenz mit der Entwicklung von invasiven Kolonneoplasien über einen Zeitraum von 10 bis 15 Jahren erlaubt die Früherkennung von asymptomatischen Vor- und Frühstadien des kolorektalen Karzinoms. Grundsätzlich können hier methodisch drei völlig unterschiedliche Wege beschritten werden:

- (1) Die Visualisierung von Neoplasien in der optischen Koloskopie, der virtuellen Koloskopie (Kolonographie) und der Kapselkoloskopie.
- (2) Der Nachweis von Biomarkern im Stuhl (Blut, Tumor-DNA, Mikrobiotaprofile).
- (3) Der Nachweis von Biomarkern im Blut (Tumor-DNA, Tumorproteine).

Visualisierung von Kolonneoplasien

Die Koloskopie mit Polypektomie senkt die Inzidenz und Mortalität des kolorektalen Karzinoms und führt zum Stadienshift hin zur Diagnose von früheren Tumorstadien. Die Koloskopie ist der Goldstandard zur Detektion von Kolonneoplasien. Die Computertomographie (CT)-basierte Kolonographie erreicht im Vergleich zur Koloskopie eine Sensitivität von 90% und mehr für Adenome ab 6 mm. Ein wesentlicher Nachteil ist die mit dem Verfahren einhergehende Strahlenbelastung. Mit der Entwicklung von Niedrigstrahlendosis-Protokollen kann diesem Problem zumindest teilweise begegnet werden. Die Kolonkapsel-Endoskopie erfordert ebenso wie Koloskopie und Kolonographie die Lavage des Kolons. Mit der zweiten Generation der Kolonkapsel, die zwei Kameras mit jeweils einem Sichtfeld von 172° an jedem Ende aufweist, können Sensitivitäten von 90% für Adenome ab 6 mm Durchmesser erreicht werden. Beide Verfahren können noch nicht zum Screening empfohlen werden. Ihr Einsatzgebiet liegt heute im Wesentlichen in der Abklärung des Kolons bei unvollständiger Koloskopie.

Der Nachweis von Biomarkern im Stuhl

Die von Adenomen und Karzinomen freigesetzten Biomarker sowie abgegebenes Blut können im Stuhl nachgewiesen werden. Fäkal immunochemische Tests (FIT) erreichen eine deutlich höhere Sensitivität für Adenome und Karzinome als konventionelle Guajak-basierte Tests. Der Nachweis von Tumor-DNA ist deutlich aufwendiger. Unter Berücksichtigung einer zu FITs vergleichbaren Spezifität liegt die Sensitivität für Karzinome und Adenome aber in Augenhöhe und ist den immunologischen Tests nicht überlegen. Aktuelle Publikationen deuten eine mögliche Nutzung der Messung von Mikrobiotikaverschiebungen als neuen Ansatz zur Identifikation von Risikopersonen für Kolonneoplasien an. Insbesondere bei der Detektion von Personen mit Adenomen könnte hier ein Vorteil gegenüber FITs liegen.

Der Nachweis von Biomarkern im Blut

Konventionelle Tumormarker wie z.B. das Carcinoembryonale Antigen (CEA) sind zum Screening auf Kolonneoplasien nicht geeignet. Insbesondere die Sensitivität für Adenome und frühe Tumorstadien, die durch Screening detektiert werden sollen, ist schlecht. Der Nachweis der Methylierung des Septin 9 Gens im Blut kann zur Identifikation von Kolonkarzinomen und Adenomen verwendet werden. In der Sensitivität ist dieser Test aber leistungsfähigen FITs unterlegen.

Fazit

CT-Kolonographie und Kapsel-Koloskopie sind nach der Koloskopie die Verfahren mit der höchsten Sensitivität für Kolonneoplasien. Die zur Zeit verfügbaren molekularen Stuhl- und Bluttests sind modernen FITs in der Sensitivität nicht überlegen aber wesentlich teurer. Die Mikrobiomanalyse hat ein hohes Potential als Screeningverfahren, steckt aber noch in den Kinderschuhen.

(Literatur bei den Verfassern)