

## **Darmkrebs-Screening - ist das sinnvoll - und wenn ja, wie?**

Darmkrebs steht in Deutschland bei Frauen mit 11,5% aller maligner Tumoren an zweiter, bei Männern mit 12,8% an dritter Stelle. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 70-75 Jahren.

Seit 2002 gibt es in Deutschland ein **Koloskopie-Screening**. Im Jahr zuvor war der Sohn des Verlegers Hubert Burda, Felix, 33-jährig am Darmkrebs gestorben. Die danach gegründete Felix-Burda-Stiftung veranstaltete eine massive Öffentlichkeits-Kampagne zu Gunsten präventiver Koloskopien. Begehbare Darm-Modelle tauchten in deutschen Fußgängerzonen auf, und die ehemalige Fernseh-Journalistin Susan Stahnke ließ sich vor laufender Kamera koloskopieren.

Wie schon bei der Gesundheitsuntersuchung, den DMPs oder dem Hautkrebs-Screening wurde wieder einmal ein Screening ohne ausreichende Nutzenbelege eingeführt; ein Einladungs-System zur Darmkrebsvorsorge gibt es in Deutschland nicht.

Andere Länder waren systematischer an die Sache herangegangen: Auf der dänischen Insel Fün beispielsweise fand man in einem randomisierten Setting, dass ein **Screening mittels Guajak-basierten Stuhltests** die Sterblichkeit am Darmkrebs von 0,08 auf 0,06% senken konnte – ein zwar geringer, aber signifikanter Vorteil. Ähnliche Untersuchungen gab es aus Großbritannien (Hardcastle JD, et al. Lancet 1996) und Finnland (Malila N, et al., J Med Screen 2005, <https://t1p.de/74nna>).

Anders als in Deutschland wurde in etlichen europäischen Ländern die **Sigmoidoskopie als Früherkennungs-Verfahren** bevorzugt. In einem systematischen Review (Jodal HC, et al., BMJ Open 2019, <https://t1p.de/be093>) konnte belegt werden, dass ein Sigmoidoskopie-Screening nicht nur die Tumor-assoziierte Sterblichkeit um relativ 24% senken kann (RR 0,74, 95%-CI 0,69-0,80), sondern (via Polypektomie) auch die Krebs-Inzidenz (RR 0,76; 95%-CI 0,70-0,83). Der Guajak-basierte Stuhltest senkte bei jährlicher Anwendung die Sterblichkeit um relativ 31%, bei Durchführung alle zwei Jahre um relativ 12%.

Maximal können durch beide Screening-Tests innerhalb von 15 Jahren sechs von 1.000 gescreenten Personen vor einem Tod am Darmkrebs bewahrt werden. Ein Cochrane-Review (Tang V, et al. BMJ 2015, <https://t1p.de/97akl>) mit Auswertung von vier RCTs mit 459.814 Proband\*innen zeigte: Nach fünf Jahren konnten pro 1000 sigmoidoskopierten Personen 0,3, nach 10 Jahren 1,2 Darmkrebs-Todesfälle verhindert werden. Eine Sigmoidoskopie heißt auch: 10x weniger Komplikationen als eine Koloskopie (Chenot JF, Z Allg Med 2013, <https://t1p.de/qqq3t>). Probleme bei der Sigmoidoskopie: rechtskolische Karzinome werden nicht erfasst. NB: möglicherweise sind die deutschen gastroenterologischen

Praxen nicht mit ausreichend vielen Toiletten ausgestattet - die wären erforderlich, wenn - bei massenhafter Akzeptanz der Methode - Patient\*innen nach einem Klistier ihren Darm vor Ort entleeren müssten (statt wie vor der Koloskopie zu Hause).

Seit dem 1.4.2017 wurde der Guajak-basierte Stuhltest (u.a. Hämoccult...) durch den sowohl sensitiveren als auch spezifischeren immunologischen Stuhltest (iFOBT) abgelöst. Nach einem Health Technology Assessment-Bericht (Medical Advisory Secretariat. Ontario Health Technol Assessm Ser 2009, <https://t1p.de/ld6zs>) beträgt beim *iFOBT im Vergleich zur lange Zeit zum Goldstandard erklärten Koloskopie* die Rate richtig positiver Befunde 69%, die falsch positiver 6%, die Rate richtig negativer Ergebnisse 94% und die falsch negativer 30%.

Zumindest in Kohorten-Studien konnte gezeigt werden, dass die krankheits-bezogene Sterblichkeit bei mit iFOBT gescreenten Personen deutlich niedriger lag als bei nicht gescreenten. In einer prospektiven Kohortenstudie aus Taiwan waren in der Screeninggruppe fortgeschrittene Karzinome (48,4 vs. 75,7/100.000) und Sterblichkeit (20,3 vs. 41,3/100.000) deutlich niedriger (Chiu HM, et al, Gut 2021, <https://t1p.de/uxnoc>). In einer retrospektiven Kohorte aus Katalonien (Ibáñez-Sanz G, et al., PLoSOne 2021, <https://t1p.de/pzcm6>) lag die Sterblichkeit bei Intervall-Karzinomen (aufgetreten bei Personen mit negativem iFOBT zwischen zwei Screening-Runden) relativ um 74% höher als bei durch einen positiven iFOBT auffällig gewordenen Personen. Diese Erkenntnis müsste noch durch einen randomisierten Nachweis erhärtet werden.

Wünschenswert wäre ein ***direkter Vergleich zwischen den Methoden Koloskopie vs. Sigmoidoskopie vs. Beginn mit einem Stuhltest***, wie ihn WissenschaftlerInnen der Universität Bremen vor 8 Jahren vorgeschlagen hatten (ch Arztebl 2014; 111(1-2): A-19 / B-15 / C-15 Brüchert T, Giersiepen K, Dtsch Arztebl 2014, <https://t1p.de/ymc93>) – ein entsprechender Antrag fand im Gemeinsamen Bundesausschuss leider keine Mehrheit. Also sind wir auf indirekte Vergleiche angewiesen, welches Verfahren am ehesten angewandt werden sollte.

Jetzt wurde – 20 Jahre nach der Einführung in Deutschland! –im Oktober 2022 die erste große randomisierte Studie zur präventiven Koloskopie aus Holland, Norwegen, Polen und Schweden veröffentlicht (Bretthauer M, et al., N Engl J Med 2022; DOI: 10.1056/NEJMoa2208375).

Knapp 30.000 Menschen zwischen 55 und 64 erhielten eine Einladung zur Koloskopie. Verglichen wurde mit 55.000 Personen, die keine Einladung erhalten hatten. Nach 10 Jahren fand man 259 Krebs-Fälle in der Gruppe *mit* Koloskopie-Einladung, in der Gruppe *ohne* Einladung 622 Fälle (0,98 vs. 1,20%, RR 0,82; 95%-CI 0,70-0,93).

Um einen Fall von Darmkrebs zu finden, mussten 455 Personen eine Darmspiegelung bekommen. ABER: die Sterblichkeit an Darmkrebs unterschied sich in der Intention-to-treat-Analyse (alle Proband\*innen werden als Teil der Gruppe ausgewertet, in die sie per Zufallsgenerator eingeteilt worden waren) der beiden Gruppen nicht signifikant (0,28 vs. 0,31%; RR 0,90; 95%-CI 0,64-1,16)!

Zu Perforationen war es in keinem Fall gekommen. Auf 769 Koloskopien kam eine größere Blutung in Folge einer Polypektomie. Die Häufigkeit liegt damit deutlich unter der in Studien zu Koloskopien kranker Patient\*innen (z.B. mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn) gefundenen Komplikationsraten.

Die Teilnahmeraten am Koloskopie-Screening unterschieden sich zwischen den Ländern erheblich – zwischen 33% in Polen und 60,7% in Norwegen. Die Autor\*innen der Studie waren offensichtlich frustriert. Sie beklagten eine Teilnahmerate der Eingeladenen am Darmkrebs-Screening von nur 42% und führten eine per-Protokoll-Analyse durch: Wurden nur Personen ausgewertet, die auch eine Koloskopie bekommen hatten, fand sich eine signifikante Senkung der Darmkrebs-Sterblichkeit (0,15 vs. 0,3%; RR 0,50; 95%-CI 0,27-0,77).

Es bleibt aber spekulativ, warum sich 58% der eingeladenen Personen nicht für eine Darmspiegelung entschieden. Möglicherweise hatten sie dafür gute Gründe (andere Lebens-Prioritäten, Co-Morbidität o.ä.).

Festzuhalten bleibt: *Auf Bevölkerungsebene ist für die Screening-Koloskopie – anders als für Hämooccult, iFOBT und Sigmoidoskopie – der Nachweis einer Senkung der Darmkrebs-bezogenen Sterblichkeit bislang nicht gelungen.* Das müsste eigentlich das k.o. für die Screening-Koloskopie bedeuten. Allerdings sind die Beharrungskräfte erheblich: Die extrabudgetär vergüteten Koloskopien sind ein fest eingepreister Bestandteil der Einnahmen der gastroenterologischen Praxen. Sie werden diese Einnahmen nicht mehr hergeben. Ähnliches haben wir erlebt, als das Hautkrebs-Screening vom G-BA verlängert wurde, obwohl die Resultate sehr ernüchternd waren (Trautmann F, et al., Br J Dermatol 2016).

Was wir aus dieser ersten (und möglicherweise letzten) randomisierten Studie zur Koloskopie für die Beratung unserer Patient\*innen lernen können:

- Ab 50 Jahren kann bei Frauen und Männern jährlich ein Test auf okkultes Blut im Stuhl mit dem quantitativen immunologischen Test (iFOBT) durchgeführt werden, ab 55 alle zwei Jahre.
- Für die Durchführung eines jährlichen iFOBT (mit nachfolgender Koloskopie bei positivem Testergebnis) sowie für die Sigmoidoskopie konnte nachgewiesen werden, dass sie die Sterblichkeit an Darmkrebs senken können.

- Männer können ab einem Alter von 50 Jahren, Frauen ab 55 Jahren eine Vorsorge-Koloskopie durchführen lassen (Wiederholung bei normalem Befund alle 10 Jahre). Bei der präventiven Koloskopie ist es unsicher, ob wir das Ergebnis der per-Protokoll-Auswertung verallgemeinern können.

Im günstigsten Fall betrüge die Mortalitäts-Reduktion 0,15% - 667 Patient\*innen müssten am Screening teilnehmen, um einen Todesfall zu verhindern (an der gesamten Lebenserwartung ändert sich nichts!).

- Bei einer von 769 Koloskopien kommt es zu einer größeren Blutung (Transfusion oder Operation erforderlich).

Hieraus ergibt sich die berechtigte Option, ein abgestuftes Verfahren zu bevorzugen:

- Koloskopie nur bei positivem iFOBT – oder in besonderen Fällen einer starken familiären Belastung, multiplen Polypen bzw. wenn Patient\*innen es unbedingt wollen etc.
- Je älter und stärker gesundheitlich eingeschränkt die Patient\*innen sind, desto eher sollte die weniger belastende Sigmoidoskopie bevorzugt werden, für die ein sicherer Beleg zur Mortalitäts-Senkung existiert.

Dr. med. Günther Egidi, Bremen

[guenther.egidi@posteo.de](mailto:guenther.egidi@posteo.de)