9 Prävention in der Gastroenterologie

9.1 Medizinische Übersicht

Petra Lynen Jansen, Frank Lammert

Weltweit und auch in Deutschland wird derzeit nur ein Bruchteil des für die Versicherten zur Verfügung stehenden Geldes für die Prävention ausgegeben. 2016 betrugen die Ausgaben für Behandlung und Arzneimittel mehr als 150 Mrd. Euro. Im gleichen Jahr flossen nur rund 6 Mrd. Euro in Früherkennung, Vorsorge und Rehabilitation (Abb. 9.1) [1].

Dieses Ungleichgewicht besteht, obwohl wissenschaftliche Studien nahelegen, dass sich bei effektiver primärer und sekundärer Prävention bis zu 70 % aller Krebsfälle verhindern lassen [2]. Angesichts der demographischen Entwicklung, die auch zu einer explosionsartigen Vermehrung der Krebserkrankungen weltweit führt, muss die Prävention in unserem Gesundheitssystem einen höheren Stellenwert bekommen. Vor diesem Hintergrund besitzen präventive Maßnahmen und Gesundheitsförderung gerade auch in der Gastroenterologie eine große Bedeutung – nicht nur für die Lebensqualität und Lebenserwartung von 2,5 Millionen Betroffenen, sondern darüber hinaus auch aus gesundheitsökonomischen Erwägungen.

Das Besondere der Verdauungsorgane ist, dass ihren chronischen und bösartigen Erkrankungen ein gemeinsamer Pathomechanismus von der Entzündung über die Fibrose (Vernarbung) bis hin zur Krebsentstehung zugrunde liegt. Dieser Prozess wird durch genetische Einflüsse, aber auch durch Umweltfaktoren beeinflusst, die identifiziert werden müssen, um neue Präventionsmaßnahmen zu entwickeln (Abb. 9.2).

In der Gastroenterologie gibt es bereits hervorragende Beispiele, wie dies geschehen kann. So hat die Erkenntnis, dass Magengeschwüre durch *Helicobacter pylori*-Bakterien verursacht werden, den operativen Eingriff unnötig gemacht und die Zahl

Abb. 9.1: Ausgaben der GKV in Mrd. Euro 2016. Eigene Darstellung nach [1].

Abb. 9.2: Molekulare Mechanismen chronischer Erkrankungen.

der Magenkarzinome deutlich reduziert. Ein weiteres Beispiel ist die Darmkrebsvorsorge (Kapitel 9.2.1. und Kapitel 9.2.2), durch die schon mehr als 100.000 Menschenleben gerettet werden konnten. Das Besondere an der Darmkrebsvorsorge ist, dass durch das endoskopische Verfahren Früherkennung und Therapie in einer Untersuchung durchgeführt werden können.

Für andere häufige Erkrankungen des Verdauungssystems, beispielsweise die chronischen Leberentzündungen, existieren die wissenschaftlichen Grundlagen, die Screening-Methoden und der Nachweis des Nutzens (z. B. Verhinderung von Leberkrebs, Kapitel 9.6. und Kapitel 9.7., Tab. 9.1). Hier fehlt jedoch noch der Nachweis, dass ein bevölkerungsbasiertes Leberscreening auch gesundheitsökonomisch effizient ist. Bei einer weiteren Gruppe gastroenterologischer Erkrankungen stehen wiederum die Erforschung der Pathomechanismen und die Entwicklung der geeigneten Screening-Methoden, die Prävention ermöglichen, im Vordergrund. Hierzu zählt zum Beispiel das Pankreaskarzinom – eine der Krebserkrankungen mit der schlechtesten Prognose (Kapitel 9.8., Tab. 9.1).

Prävention in der Gastroenterologie ist auch deswegen von großer Bedeutung, da die Verdauungsorgane für die Entstehung nicht-gastroenterologischer Folgeerkrankungen eine entscheidende Rolle spielen. So stellen Ernährung, der Darm und sein Mikrobiom die wesentlichen Ursachen für die Entstehung des Diabetes mellitus, der koronaren Herzerkrankung, neuropsychiatrische Erkrankungen und komplizierter Infektionskrankheiten dar. Da die Verdauungsorgane ein komplexes System von Organen bilden, deren Funktionen eng miteinander zusammenhängen, werden so letztlich systemmedizinische Forschungsansätze – wie sie exemplarisch im Verbundprojekt Liver Systems Medicine/Virtual Liver (www.lisym.org) realisiert werden – benötigt, die die Erforschung der Krankheitsursachen von Magen, Darm, Leber und Bauchspeicheldrüse integrieren und die bestehenden präventiven Ansätze in der Forschung vernetzen, um die Entwicklung neuer, effektiver Präventions- und Behandlungsansätze zeitnah zu ermöglichen.

Diese Bestandsaufnahme der DGVS soll das enorme Potenzial von Prävention in der Gastroenterologie verdeutlichen und als Grundlage dienen, gezielte Maßnahmen

zu entwerfen und zu diskutieren, die zur Weiterentwicklung der bestehenden Konzepte nötig sind.

Tab. 9.1: Prävention in der Gastroenterologie: Übersicht über spezifische, existierende Möglichkeiten zur primären und sekundären Prävention gastrointestinaler Krebserkrankungen. Allgemeine Präventionsmaßnahmen, wie gesunde Ernährung, körperliche Aktivität sowie Verzicht auf riskanten Alkoholkonsum und Rauchen, sind hier nicht aufgeführt.

Krebs- erkrankung	Risiko- erkrankungen	Primäre Prävention	Sekundäre Prävention	Weißbuch- Kapitel
Gesetzlich umgesetzte Maßnahmen				
Darmkrebs	Adenome	Koloskopie	Koloskopie, Stuhltest auf okkultes Blut (FOBT, FIT)	9.2
Leberkrebs	Virushepatitis B und D	Impfung		9.6
Wissenschaftlich belegte Maßnahmen und Leitlinienempfehlungen				
Speiseröhrenkrebs (Adenokarzinom)	Refluxkrankheit	Protonenpumpeninhibitor (PPI)-Therapie	Ösophagogastroskopie (Barrett-Ösophagus)	9.5
Magenkrebs Magenlymphom (MALT)	Helicobacter	Eradikation des Helicobacter (Antibiotika)	Gastroskopie (chronische Gastritis)	9.4
Darmlymphome	Zöliakie (einheimische Sprue)	laborchemisches (± genetisches) Screening (Transglutaminase-Antikörper)	Ösophagogastroduodenoskopie, Kapselendoskopie	9.3
Leberzirrhose, Leberkrebs	Virushepatitis B, C und D	Leberwertscreening bei Risikopersonen, antivirale Medikamente zur Therapie der Virushepatitis	Sonographie	9.6 9.7
	Fettlebererkrankungen (NALFD, NASH)	Leberwertscreening bei Risikopersonen	Sonographie	9.6 9.7
	hereditäre Hämochromatose	Genetisches und laborchemisches Screening (HFE-Mutation)	Aderlasstherapie	
Gallenblasenkrebs	Gallensteine mit Risikofaktoren	Cholezystektomie	Sonographie	

Tab. 9.1: (fortgesetzt) Prävention in der Gastroenterologie: Übersicht über spezifische, existierende Möglichkeiten zur primären und sekundären Prävention gastrointestinaler Krebserkrankungen. Allgemeine Präventionsmaßnahmen, wie gesunde Ernährung, körperliche Aktivität sowie Verzicht auf riskanten Alkoholkonsum und Rauchen, sind hier nicht aufgeführt.

Krebs- erkrankung	Risikoerkrankungen	Primäre Prävention	Sekundäre Prävention	Weißbuch- Kapitel
Forschungsansätze für mögliche Präventionsmaßnahmen				
Darmkrebs	chronisch-entzündliche Darm- erkrankungen	Mikrobiomanalyse	Mikrobiomanalyse	9.3
Magenkrebs	Helicobacter	Helicobacter-Impfung		9.4
Pankreas- krebs	chronische Pan- kreatitis, Dia- betes mellitus		Metaboliten-Panel, Screening von Risiko- gruppen (neu diag- nostizierter Diabetes mellitus, hereditäre Pankreatitis u. a.)	9.8

Literatur

- [1] GKV-Spitzenverband. Amtliche Statistik. www.gkv-spitzenverband.de. Zugriff: 01.03.2019.
- [2] Song M, Vogelstein B, Giovannucci EL, Willett WC, Tomasetti CM. Cancer prevention: molecular and epidemiologic consensus. *Science*. 2018;361(6409):1317-18.

9.2 Darmkrebsvorsorge

9.2.1 Medizinische Übersicht

Ralf Jakobs, Christian P. Pox

Das kolorektale Karzinom (K RK) ist in Deutschland eines der häufigsten Malignome [1]; im Jahr 2014 erkrankten etwa 33.000 Männer und 28.000 Frauen. Fast zwei Drittel der Erkrankungen treten im Dickdarm auf, etwa 30 % betreffen den Enddarm [1]. Weltweit erkranken jährlich circa 1,4 Millionen Menschen an Darmkrebs, circa 700.000 Menschen sterben daran [2].

Präventive Maßnahmen sind also sinnvoll und notwendig und haben in den letzten 15 Jahren in den meisten Industrienationen zu einem erheblichen Rückgang der Erkrankung beigetragen.

Primäre Prävention

Das Risiko an einem Dickdarmkrebs zu erkranken, hängt von der durch Prävention nicht beeinflussbaren, individuellen Disposition (z. B. zunehmendes Alter, männliches Geschlecht, familiäres Risiko) und der Exposition gegenüber modifizierbaren Risikofaktoren ab [3].

Nach Schätzungen werden etwa 35 % der Darmkrebsfälle durch beeinflussbare Risikofaktoren des Lebensstils (z. B. Rauchen, Ernährung, körperliche Aktivität) ausgelöst. Der Einfluss eines Niedrig-Risiko-Lebensstils (definiert u. a. durch geringen Alkoholkonsum, Nichtrauchen, BMI zwischen 18 und 27,5 kg/m²) lag bei 25 % für Tumorzinzidenz allgemein und 48 % Tumor-Mortalität bei Frauen, respektive 33 % und 44 % bei Männern [4]. Verglichen mit der US-Normalbevölkerung betrug der Einfluss dieser Lebensweise auf das Entstehen eines Kolonkarzinoms sogar 60 %. In einer aktuellen deutschen Analyse wurde der Einfluss der fünf Hauptlebensstilfaktoren auf das KKK-Risiko mit 45 % berechnet [5].

Hier bieten sich Ansätze für die primäre Prävention, die auch in der aktuellen S3-Leitlinie kolorektales Karzinom empfohlen werden [6]. Die Einflussnahme auf diese verschiedenen Faktoren der Lebensweise wird als Lebensstilmodifikation zusammengefasst.

Lebensstilveränderungen

Metabolisches Syndrom: Das metabolische Syndrom ist mit einem erhöhten Risiko für das KKK assoziiert. Eine Studie [6] belegte an einer Kohorte von 22.071 gesunden Männern, dass ein BMI > 27 kg/m² mit einem relativen Risiko (rR) von 1,4 (1,1–1,7) und ein manifester Diabetes mellitus mit einem rR von 1,5 (1,1–2,0) mit dem KKK assoziiert sind. Eine Übersicht zu diesem Thema weist konsistente Daten für das metabolische Syndrom und das Risiko für Adenome und KKK zumindest für Männer auf [7].

Das Einhalten eines BMI < 27 kg/m² und das Verhindern eines metabolischen Syndroms ist also geeignet, das Lebenszeitrisiko für KKK zu reduzieren. Dies wird neben der geeigneten angepassten Kalorienzufuhr auch durch körperliche Aktivität unterstützt, die einen eigenen Effekt auf das Tumorrisiko entwickelt (s. u.).

Zigarettenrauchen: Der Zusammenhang zwischen Zigarettenrauchen und dem erhöhten Risiko an einem KKK, aber auch an großen Kolonadenomen zu erkranken, ist unzweifelhaft. Insbesondere das Alter bei Beginn des Rauchens (früher > später Beginn), die Zahl der Zigaretten (viel > wenig) und die Dauer des Rauchens beeinflussen das KKK-Risiko [8].

Primäres Nichtrauchen reduziert also das Risiko an einem KKK zu erkranken, und auch die Beendigung eines bestehenden Zigarettenkonsums vermindert langfristig wieder das Dickdarmkrebs-Risiko [4,8].

Körperliche Aktivität: Mehrere Studien zeigen den präventiven Effekt physischer Aktivität auf die KKK-Inzidenz. Einhundertfünfzig Minuten moderate Aktivität oder

mindestens 75 Minuten stärkere körperliche Aktivität pro Woche reduzieren in mehreren Untersuchungen signifikant das Auftreten eines KRK. In einer Metaanalyse aus 21 randomisierten Studien konnte eine etwa 25%ige Reduktion für proximale aber auch distale Kolonkarzinome nachgewiesen werden [9]. Neben einer Verkürzung der kolointestinalen Transitzeit scheinen Auswirkungen auf das Immunsystem ursächlich zu sein.

Diät/Ernährung: Eine ausgewogene Ernährung, deren Kalorienzahl dem täglichen Bedarf und Umsatz angepasst ist, erhöht die Chance normalgewichtig zu bleiben, das Entstehen eines metabolischen Syndroms zu verhindern und somit das KRK-Risiko zu reduzieren.

Darüber hinaus gibt es und gab es mehrere Ansätze durch gezielte Ernährungsinterventionen (z. B. Initiative „5 am Tag“, Erhöhung des Verzehrs von Obst und Gemüse) zur Prävention von Erkrankungen – auch dem KRK – beizutragen. Die Datenlage dazu bleibt aber weiterhin inkonsistent. Es gibt Hinweise aus Studien, dass ab einem Verzehr von 100 g Obst/Gemüse pro Tag die Inzidenz an Adenomen und Karzinomen reduziert wird, doch sind diese Effekte in Metaanalysen nicht statistisch überzeugend gewesen [10]. Trotzdem ist dieser Ansatz eine gute Basis.

Für die Supplementation mit Kalzium gibt es Hinweise auf einen tumorvermindernden Effekt im Kolorektum, andere Substitute (z. B. Vitamin D3, Folsäure, Vitamin B6, Vitamin A, C und E, Methionin, Selen, Omega-3-Fettsäuren) konnten unter Studienbedingungen keinen sicheren Nachweis eines Effekts erbringen [11], auch wenn theoretische Überlegungen auf zellulärer Ebene, aus Zellversuchen und tierexperimentellen Ansätzen Hinweise liefern. Eine größere europäische epidemiologische Untersuchung (EPIC-Studie) an 500.000 Europäern aus zehn verschiedenen Regionen ergab eine inverse Korrelation zwischen dem regelmäßigen Verzehr von Ballaststoffen (> 30 g/d) und dem Auftreten des KRK. Auch dies konnte zumindest für die US-Bevölkerung nicht bestätigt werden.

Eine aktuelles Cochrane Review, das sieben Studien mit insgesamt 4.798 Teilnehmern einschloss, konnte keinen Nachweis erbringen, dass nach Adenom- und Karzinom*entfernung* eine faserreiche Kost die Rekurrenz von Adenomen innerhalb eines Nachbeobachtungsintervalls bis zu acht Jahren vermindert. Das Review ergab im Gegenteil sogar einen Trend, dass die Karzinomrekurrenz bei faserreicher Kost erhöht sei [12]. Bei einer Verlustrate von 16 % im Nachbeobachtungszeitraum werden die Dateninterpretationen aber eingeschränkt aussagekräftig bewertet. Zumindest ist aber kein überzeugender positiver Effekt zur Adenom- oder Karzinomprävention nachweisbar.

Chemoprävention: Die meisten Hinweise für einen protektiven Effekt gegen Kolonkarzinome und Adenome gibt es für die regelmäßige Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) [13]. Bei Patienten mit positiver Adenomanamnese konnte bei regelmäßiger ASS-Einnahme (81–325 mg/d) eine signifikante Reduktion der Adenomrekurrenz um 21 % nachgewiesen werden (CI: 0,68–0,92). Auch für die Normalbevölkerung

ohne Adenomvorgeschichte wurde in einer Metaanalyse aus vier Studien (mehr als 69.500 Patienten; Nachkontrollintervall bis zu 23 Jahre) nach 10–19 Jahren eine Risikoreduktion sogar um 39 % gezeigt. Demgegenüber stehen aber die Nebenwirkungen der Dauereinnahme von Aspirin, das selbst in der Niedrigdosis von 100 mg/d zu gastrointestinalen Problemen (Übelkeit, Schmerzen) und Blutungen (gastrointestinal, aber auch zerebral) führen kann. Derzeit wird in Abwägung von protektiven Effekten und Risiken in Deutschland die ASS-Einnahme zur Kolonkarzinomprävention nicht empfohlen [3,6,13]. Für nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) konnte nur bei Hochrisikokollektiven, aber nicht für die Normalbevölkerung eine KRK-Reduktion gezeigt werden. Studien mit Celecoxib (Cox-2-Hemmer) erzeugten in Studien zwar eine signifikante Reduktion von Rezidivadenomen, führten aber zu einer statistisch signifikanten Erhöhung kardiovaskulärer Ereignisse [14].

Darmkrebsvorsorge: Durch die Detektion und Entfernung von benignen Adenomen besteht die Möglichkeit der Vorsorge und Verhinderung von Karzinomen und damit die tumorbedingte Mortalität signifikant zu reduzieren. Hierzu stehen in der Präventionsrichtlinie gesetzlich geregelte Angebote von Koloskopie und Stuhltest zur Verfügung, die gleichzeitig auch der Früherkennung von Darmkrebs dienen (Kapitel 9.2.2).

Sekundäre Prävention

Da die präventiven Ansätze der Lebensstilmodifikationen die KRK-Entstehung nicht mit ausreichender Sicherheit verhindern, hat die sekundäre Prävention einen wichtigen Stellenwert in der Senkung der KRK-Entwicklung und karzinombedingten Mortalität. Ziel der Sekundärprävention ist die Früherkennung von Karzinomen in der Gesamtbevölkerung. Die durchgeführten Maßnahmen dienen aber idealerweise gleichzeitig der Erkennung (und Entfernung) benigner Vorstufen (Adenome), um die Weiterentwicklung zum Karzinom und damit die Mortalität signifikant zu reduzieren.

Prinzipiell sind für das Screening der Normalbevölkerung Stuhltests, Bluttests und endoskopische Maßnahmen etabliert und auf ihren präventiven Effekt untersucht worden.

Stuhltests: Viele Karzinome und auch größere Adenome bluten intermittierend. Der Nachweis von Blut im Stuhl ist daher grundsätzlich geeignet, diese Läsionen nachzuweisen. Neben den viele Jahrzehnte weltweit gebräuchlichen, unspezifischen Guajak-basierten Stuhltests auf okkultes Blut (gFOBT) sind in den letzten 10 Jahren fäkale immunologische Stuhltests (iFOBT, FIT) auf den Markt gekommen, die spezifisch humanes Hämoglobin nachweisen.

Für den gFOBT liegt aufgrund der langen Studienverläufe die höchste Evidenz zur Reduktion der KRK-Inzidenz und -Mortalität vor. Der gFOBT hat für Adenome eine Sensitivität von 10–15 % und für Karzinome von nur 30–35 %. Trotz dieser niedrigen Detektionsrate konnte für den jährlichen FOBT ab dem 50. Lebensjahr mit nach-

folgender Koloskopie bei positivem Testbefund eine Reduktion der KRK-bedingten Mortalität um etwa 15–33 % belegt werden [15,16].

Eine Metaanalyse der Studien zum FIT zeigte eine Sensitivität von etwa 79 % für Karzinome und etwa 30 % für fortgeschrittene Adenome [17]. Im direkten Vergleich war der FIT signifikant sensitiver als der gFOBT [17,18]. Eine aktuell publizierte In-vitro-Testung von neun verschiedenen kommerziell verfügbaren FIT zeigt erhebliche Unterschiede in Sensitivität und Spezifität unter Berücksichtigung der vom Hersteller angegebenen Grenzwerte [19]. Die Hämoglobinkonzentration im Stuhl korreliert mit dem Langzeitrisko einen fortgeschrittenen Darmkrebs zu haben [20].

Durch den Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) sind seit April 2017 die gFOBT durch den quantitativen FIT in Deutschland abgelöst worden. Seit Oktober 2017 wird der gFOBT zumindest bei Patienten der gesetzlichen Krankenversicherung auch nicht mehr von den Kostenträgern gezahlt. Auch in den US-amerikanischen Empfehlungen ist der FIT derzeit als Screening-Stuhltest der Wahl genannt [21].

Multitarget-DNA-Stuhltests zeigen ähnlich vielversprechende diagnostische Resultate wie der FIT [22], sind aber auch unter Kostenaspekten und mangels Langzeitstudien noch nicht empfohlen [6,21].

Endoskopie: Zum 1. Oktober 2002 wurde in Deutschland die Koloskopie als Screening-Methode für Frauen und Männer ab dem 55. Lebensjahr eingeführt. Die Methode ist mittlerweile der Goldstandard in der sekundären sowie primären Prävention des KRK geworden, da durch sie sowohl die Detektion auch nicht blutender Karzinome sowie die Detektion und Entfernung von prämaligen Vorstufen (Adenomen) ermöglicht wird. Bei der Einführung der Screening-Koloskopie war der Stellenwert dieses Verfahrens in der Früherkennung von Dickdarmkrebs unter strengen Datenaspekten begrenzt. Mittlerweile sind mehrere Millionen Vorsorgekoloskopien in Deutschland und auch weltweit in anderen Gesundheitssystemen durchgeführt worden. Die geschätzte Reduktion der KRK-bedingten Tumormortalität durch die Koloskopie mit Polypektomie liegt im Langzeitverlauf bei etwa 68 % [23,24]. Für Deutschland hat die Arbeitsgruppe um Brenner eine Reduktion der Tumorinzidenz um etwa 100.000 Fälle berechnet [25]. Andere Modellrechnungen zeigen eine Verhinderung von bisher 180.000 Karzinomen. Innerhalb der ersten 10 Jahre nach Einführung der Vorsorgekoloskopie ist die Inzidenz des Dickdarmkrebses in Deutschland bei den über 50-Jährigen um 17–26 % zurückgegangen [2].

Verschiedene Qualitätskriterien wurden gefordert und sind auch in der deutschen Leitlinie „Qualitätssicherung in der Endoskopie“ publiziert [26]. Die Untersucher sollten eine Erfahrung von mindestens 200, besser 300 Koloskopien pro Jahr mit 50 Polypektomien erreichen, in mehr als 90 % der Koloskopien muss das Coecum intubiert werden, die Rückzugszeit mindestens 6 (besser 8) Minuten betragen und die Adenom-Detektionsrate pro Vorsorgepatient mindestens 20 % erreichen. Zudem

ist eine adäquate Vorbereitung des Darms eine Grundvoraussetzung für die effektive endoskopische Diagnostik.

Eine Vielzahl technischer Methoden wurden zur Optimierung der Adenom-Detektion getestet (u. a. Retroflexion im Bereich der rechten Flexur, Aufsatzkappe, Weitwinkeloptiken, Mehrfach-Chipgeräte mit deutlich erweitertem Blickwinkel, optische Modifikation (z. B. narrow band imaging), aber auch optimierte Darmvorbereitung wurden mit unterschiedlichen Resultaten eingeführt [27–29]. Auch für die Screening-Sigmoidoskopie (oder „untere Endoskopie“) wurden sekundär präventive Effekte in Studien bestätigt, die für eine signifikante Inzidenzminderung und Mortalitätsreduktion des KRK sprechen, wenn bei Nachweis von Polypen im unteren Kolon auch grundsätzlich eine komplette Koloskopie angeschlossen wurde [30]. Eine ganz aktuelle gepoolte Analyse aus drei Studien mit 287.928 Menschen [31] ergab statistisch eine relative Risikoreduktion für die KRK-Inzidenz um 24 % für Männer (CI: 0,7–0,83) und Frauen um 17 % (CI: 0,75–0,92), wobei Frauen über 60 Jahre nicht signifikant profitierten.

Andere Verfahren zur Sekundärprävention

Andere visualisierende Maßnahmen, wie die virtuelle Kolonographie durch Computer- oder Magnetresonanztomographie, zeigen zwar erhebliches Potenzial, sind aber wie die Kolonkapselendoskopie mangels Daten, wegen Strahlenbelastung und auch wegen der damit verbundenen Kosten und verkürzten Kontrollintervalle nicht als Methoden der ersten Wahl etabliert. Sie haben derzeit nur den Status der Reservemaßnahme für Patienten, die eine direkte Bildgebung durch Endoskopie ablehnen [3,6].

Bluttests mit Nachweis von DNA-Fragmenten oder anderen Bestandteilen (Septin-9-Gen) sind derzeit noch nicht sinnvoll zur Früherkennung, auch unter dem Aspekt, dass ein positiver Test bei unauffälliger Endoskopie schwierig einzuordnen ist [6]

Neue Regelungen im Darmkrebscreening für Patienten der gesetzlichen Krankenversicherung

Im Sommer 2018 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) zur Weiterentwicklung des seit 2002 bestehenden Darmkrebscreenings neue Regelungen angekündigt, die 2019 zur Versorgung der GKV-Patienten umgesetzt werden. Bereits 2017 wurde der gFOBT durch den iFOBT/FIT ersetzt (s. o.).

Die in Tab. 9.2 gelisteten Regeln gelten ab 2019 [32,33].

Tab. 9.2: Neue Regelungen zum Darmkrebsscreening [33].

unverändert:	für Männer und Frauen ab 50–54 Jahren: jährlich ein immunologischer Test (iFOBT) auf okkulte (nicht sichtbare) Blutspuren im Stuhl
neu:	für Männer ab 50 Jahren: Anspruch auf zwei Vorsorgekoloskopien; Wiederholung nach mindestens 10 Jahren; ab dem Alter von 65 Jahren nur Anspruch auf eine Vorsorgekoloskopie
unverändert:	für Frauen ab 55 Jahren: Anspruch auf zwei Vorsorgekoloskopien; Wiederholung nach mindestens 10 Jahren; ab dem Alter von 65 Jahren nur Anspruch auf eine Vorsorgekoloskopie
unverändert:	für Frauen und Männer ab 55 Jahren: alle zwei Jahre Anspruch auf einen immunologischen Test (iFOBT), solange noch keine Früherkennungskoloskopie in Anspruch genommen wurde
neu:	persönliche Einladung zum Darmkrebsscreening mit 50, 55, 60 und 65 Jahren durch die Krankenkassen
unverändert:	bei auffälligen Stuhltests besteht der Anspruch auf eine Abklärungskoloskopie

Fazit

Das kolorektale Karzinom ist eine der häufigsten Tumorerkrankungen in den industrialisierten westlichen Ländern. Um die tumorbedingte Mortalität zu reduzieren, sind verschiedene Ansätze in der Primär- und Sekundärprävention untersucht worden.

Nichtrauchen, geringer Alkoholkonsum, ein Body-Mass-Index zwischen 18,5 und 27,5 kg/m² und regelmäßige körperliche Aktivität sind geeignet die Tumorinzidenz zu reduzieren und werden auch in der S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom empfohlen [6].

Verschiedene Ansätze zur Tumoprävention wurden in Studien adressiert. Lediglich für die regelmäßige Einnahme von ASS wurde eine Reduktion der Tumorinzidenz und -mortalität überzeugend nachgewiesen. Da die potenziellen Nebenwirkungen überwiegen, ist eine Empfehlung zur ASS-Einnahme in der Primärprävention in der Gesamtbevölkerung derzeit nicht empfohlen.

Der in der Sekundärprävention seit Jahrzehnten erfolgreich etablierte Test auf verstecktes Blut basierend auf der Guajak-Methode (gFOBT) ist durch den quantitativen immunologischen Stuhlbluttest (iFOBT /FIT) abgelöst worden. Der größte präventive Effekt wird durch die endoskopischen Verfahren, insbesondere für die komplette qualitätsgestützte Koloskopie mit Adenomentfernung, aber auch für die Sigmoidoskopie erreicht.

Offene Fragen

- Männer erkranken im Durchschnitt früher als Frauen. Es ist derzeit nicht geklärt, inwiefern ein früher Screeningbeginn (z. B. 45. LJ) bei Männern sinnvoll wäre.

- Patienten mit familiärem Risiko haben ein erhöhtes Erkrankungsrisiko. Für diese Patienten wird ein früherer Screeningbeginn empfohlen. Bisher findet keine systematische Identifikation dieser Patientengruppe statt.
- Etwa 70 % aller Vorsorgekoloskopien sind unauffällig. Bisher fehlt eine nicht-invasive Methode, mit der mit hoher Sensitivität und Spezifität das Vorhandensein von Karzinomen und Adenomen vorhergesagt werden kann, um die Zahl der Vorsorgekoloskopien reduzieren zu können. Dadurch kann die Akzeptanz der Prävention gesteigert und mittelfristig möglicherweise eine kostengünstigere und zielgerichtete Tumoprävention des Dickdarmkrebses erreicht werden.
- Die durchschnittliche Lebenserwartung der deutschen Bevölkerung wird nach jetzigem Kenntnisstand weiter steigen. Ist es erforderlich, das Darmkrebsscreening durch Koloskopie über das bisher als obere Grenze festgelegte 65. Lebensjahr hinaus fortzusetzen?

Literatur

- [1] Robert Koch Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland editors. Krebs in Deutschland 2013/2014. Berlin: Robert Koch Institut; 2017.
- [2] Brenner H, Schrotz-King P, Holleczeck B, Katalinic A, Hoffmeister M. Declining bowel cancer incidence and mortality in Germany—an analysis of time trends in the first ten years after the introduction of screening colonoscopy. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113:101-6.
- [3] Kolligs FT. Kolorektales Karzinom: Prävention und Früherkennung. *Dtsch Med Wochenschr.* 2015;140(19):1425-30.
- [4] Song M, Giovannucci E. Preventable incidence and mortality of carcinoma associated with lifestyle factors among whites in the United States. *JAMA Oncol.* 2016;2(9):1154-61.
- [5] Carr PR, Weigl K, Jansen L, et al. Healthy lifestyle factors associated with lower risk of colorectal cancer irrespective of genetic risk. *Gastroenterology.* 2018;155(6):1805-15.e5. doi:10.1053/j.gastro.2018.08.044.
- [6] Schmiegel W, Buchberger B, Follmann M, et al. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. *Z Gastroenterol.* 2017;55:1344-498.
- [7] Stürmer T, Buring JE, Lee IM, Gaziano JM, Glynn RJ. Metabolic abnormalities and risk for colorectal cancer in the physicians' health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(12):2391-7.
- [8] Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2008;134:388-95.
- [9] Boyle T, Keegel T, Bull F, Heyworth J, Fritschi L. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104:1548-61.
- [10] Sansbury LB, Wanke K, Albert PS, et al. The effect of strict adherence to a high-fiber, high-fruit and -vegetable, and low-fat eating pattern on adenoma recurrence. *Am J Epidemiol.* 2009;170:576-84.
- [11] Song M, Garrett WS, Chan AT. Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. *Gastroenterology.* 2015;148:1244-60.
- [12] Yao Y, Suo T, Andersson R, Cao Y, Wang C, Lu J, Chui E. Dietary fibre for the prevention of recurrent colorectal adenomas and carcinomas. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 8;1:CD003430. doi: 10.1002/14651858.CD003430.pub2.

- [13] Cooper K, Squires H, Carroll C, et al. Chemoprevention of colorectal cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2010;14(32):1-206.
- [14] Tomić T, Domínguez-López S, Barrios-Rodríguez R. Non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs in prevention of colorectal cancer in people aged 40 or older: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* 2019;58:52–62. doi: 10.1016/j.canep.2018.11.002.
- [15] Mandel JS, Church TR, Bond JH, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2000;343:1603-7.
- [16] Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1541-49.
- [17] Lee JK, Liles EG, Bent S, Levin TR, Corley DA. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;160:171-81.
- [18] Katsoula A, Haidich AB, Tsapas A, Gioulema O. Diagnostic accuracy of fecal immunochemical test in patients at increased risk for colorectal cancer. *JAMA Intern Med.* 2017;177:1110-8.
- [19] Gies A, Cuk K, Schrotz-King P, Brenner H. Direct comparison of diagnostic performance of 9 quantitative fecal immunochemical tests for colorectal cancer screening. *Gastroenterology.* 2018;154(1):93-104. doi: 10.1053/j.gastro.2017.09.018.
- [20] Grobbee EJ, Schreuders EH, Hansen BE, Bruno MJ, Lansdorp-Vogelaar I, Spaander MCW, et al. Association between concentrations of hemoglobin determined by fecal immunochemical tests and long-term development of advanced colorectal neoplasia. *Gastroenterology.* 2017;153(5):1251-9.e2.
- [21] Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, et al. Colorectal cancer screening: recommendations for physicians and patients from the U.S. multi-society task force on colorectal cancer. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(7):1016-30.
- [22] Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med.* 2014;370:1287-97.
- [23] Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med.* 1993;329:1977-81.
- [24] Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med.* 2012;366(8):687-96. doi: 10.1056/NEJMoa1100370.
- [25] Brenner H, Altenhofen L, Stock C, Hoffmeister M. Expected long-term impact of the German screening colonoscopy program on colorectal cancer prevention: analyses based on 4.407.971 screening colonoscopies. *Eur J Cancer.* 2015;51(10):1346-53.
- [26] Denzer U, Beilenhoff U, Eickhoff A, et al. S2k Leitlinie: Qualitätsanforderungen in der Endoskopie. AWMF registry no. 021–022. *Z Gastroenterol.* 2015;53(12):E1-227.
- [27] Jover R, Zapater P, Polania E, et al. Modifiable endoscopic factors that influence the adenoma detection rate in colorectal cancer screening colonoscopies. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2013;77(3):381-9.e381.
- [28] Adler A, Wegscheider K, Lieberman D, et al. Factors determining the quality of screening colonoscopy: a prospective study on adenoma detection rates, from 12.134 examinations (Berlin colonoscopy project 3, BECOP-3). *Gut.* 2013;62(2):236-41.
- [29] Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, Fix OK, Jacobson BC. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2009;69(3 Pt 2):620-5.
- [30] Nishihara R, Wu K, Lochhead P, et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med.* 2013;369:1095-105.
- [31] Holme O, 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.* 2017;356:i6673.

- [32] Knöpfadel J, Uschold P. Das neue Darmkrebsscreening – was bringt es für Versicherte und Ärzte. *Gastroenterologe*. 2019;14:35-38.
- [33] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme und eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3418/2018-07-19_2018-08-02_oKFE-RL_Beschluss-oKFE-RL-Aenderung_KFE-RL_konsolidiert_BAnz.pdf. Zugriff: 18.06.2019

9.2.2 Epidemiologische und gesundheitsökonomische Aspekte der Darmkrebsvorsorge

Ansgar Lange, Jan Zeidler, J.-Matthias von der Schulenburg

Gesetzliche Situation

Wie oben beschrieben, erkrankten an einem kolorektalen Karzinom (Darmkrebs) in Deutschland über 61.000 Menschen neu pro Jahr (Stand 2014). Damit ist diese Krebserkrankung die zweithäufigste bei Frauen und die dritthäufigste bei Männern. Die Mortalität lag im Jahr 2014 bei rund 25.500 Fällen [1]. Das vergangene Jahrzehnt ist durch eine Zunahme der Inzidenz und eine deutliche Abnahme der Mortalität gekennzeichnet. Die altersstandardisierten Sterberaten sanken von 1999 bis 2008 bei Frauen um 27,9 % und bei Männern um 20,5 % [2]. Hauptsächlich verantwortlich für diese Entwicklung sind neben den Fortschritten in der Krebstherapie besonders die Einführung der gesetzlichen Vorsorgeuntersuchung, die es nicht nur ermöglicht, Darmkrebs in frühen, gut therapierbaren Stadien zu erkennen, sondern auch Vorstufen kolorektaler Karzinome zu entdecken und die Tumorerkrankung selbst zu verhindern. [3].

Bislang war die Darmkrebsvorsorge in Deutschland ein unsystematisches Screening ohne Verpflichtung der Krankenkassen, auf dieses Angebot hinzuweisen. Erfahrungen aus anderen Ländern haben gezeigt, dass mit einem organisierten Screening, z. B. mit gezielten Einladungen der Teilnahmeberechtigten eine deutliche Steigerung der Teilnehmerrate erzielt werden kann [4]. Durch das Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz (KFRG) von 2013 wurde auch für Deutschland die gesetzliche Grundlage zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung geschaffen, sodass ab Mitte 2019 alle anspruchsberechtigten Bürger zur Darmkrebsfrüherkennung persönlich eingeladen werden. Die neuen Regelungen zum Darmkrebsscreening sind in Tabelle 9.3 dargestellt.

Inanspruchnahme der Vorsorgekoloskopie

Nach den Daten des Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung (ZI) wurden seit der Einführung ca. 5,8 Mio. Früherkennungskoloskopien abgerechnet. Damit beteiligten sich ca. 21,3 % bzw. 23,8 % der anspruchsberechtigten Männer und Frauen an einer Früherkennungskoloskopie (Abb. 9.3) [3]. Die Altersgruppe der heute 65- bis 69-Jährigen weist mit ca. 27,6 % der Männer und 30,5 % der Frauen die höchste Beteiligung auf. In den unteren Altersgruppen wird die Untersuchung häufiger durch

Abb. 9.3: Kumulierte Teilnahme an Früherkennungskoloskopien im Alter von 55 bis 74 Jahren (2003 bis 2014) (eigene Darstellung in Anlehnung an das ZI [3]).

Frauen als durch Männer in Anspruch genommen – in den höheren Altersgruppen sieht das Bild umgekehrt aus. Insgesamt ist in den jüngeren Altersgruppen ein ansteigender Trend der Teilnahme zu erkennen. 2014 waren 31,6 % aller Untersuchten zwischen 55 und 57 Jahre alt. In den letzten Jahren ist zudem eine gewisse Sättigung zu erkennen und die Teilnahmefrequenzen sind rückläufig.

Die Ergebnisse des ZI weisen weiterhin nach, dass 2014 bei 31,3 % der Männer und 20,4 % der Frauen mindestens ein Adenom gefunden wurde [3]. Bei 8,4 % der Männer und 4,9 % der Frauen wurde dieses als fortgeschritten klassifiziert. Aufgrund des hohen Entartungsrisikos von fortgeschrittenen Adenomen, zieht diese Gruppe einen größeren Nutzen aus der Präventionsmaßnahme. Ein kolorektales Karzinom konnte bei 1,1 % der Männer und 0,6 % der Frauen entdeckt werden, wovon der Großteil in einem Frühstadium diagnostiziert wurde (T1, T2). Das durchschnittliche Alter der Patienten mit einem kolorektalen Karzinom lag bei rund 69 Jahren. Die Krebsdiagnose durch das Screening wird damit bei Frauen ca. sechs Jahre und bei Männern ca. drei Jahre vor dem mittleren Erkrankungsalter (75 bzw. 72 Jahre) gestellt und unterstreicht die hohe Relevanz der Maßnahme für die Darmkrebsprävention. Neben dem Nutzen werden auch die Risiken der Koloskopien durch das ZI dokumentiert. Insgesamt lag die Komplikationsrate bei nur 1,76 Komplikationen je 1.000 koloskopierter Patienten. Die Mehrzahl der Komplikationen waren Blutungen (525 Fälle; 1,23/1.000) und kardiopulmonale Ereignisse (121 Fälle; 0,28/1.000). Lediglich bei 44 Patienten (0,10/1.000) kam es zu einer Perforation. Drei Todesfälle aufgrund kardiovaskulärer Komplikationen wurden erfasst.

Bedeutung der Vorsorgekoloskopie in Deutschland

In ihrer 2018 publizierte Studie ermitteln Chen et al. [5] die Auswirkung von Vorsorgekoloskopien auf die darmkrebsbedingte Mortalität im Alter zwischen 55 und 79 Jahren in Deutschland und den USA. Sie konnten für Deutschland zeigen, dass rund 36,6 % alle Todesfälle auf die Nichtinanspruchnahme der Vorsorgekoloskopien zurückzuführen sind und in einem Zeitraum von zehn Jahren 30,7 % der Fälle theoretisch vermeidbar gewesen wären.

Brenner et al. führten im Rahmen von zwei Publikationen Abschätzungen zu den vermiedenen und frühzeitig entdeckten Darmkrebsfällen aufgrund des deutschen Präventionsprogramms durch [6,7]. Anhand der standardisierten Daten (KolosSal-Studie) der ersten zehn Jahre des deutschen Präventionsprogramms (2003–2012) schätzen sie, dass bisher insgesamt rund 180.000 Darmkrebsfälle (1 Fall pro 28 Koloskopien) vermieden und mehr als 40.000 Darmkrebsfälle früher erkannt wurden, als dies ohne Screening der Fall gewesen wäre [6]. Dem gegenüber stehen ca. 4.500 Fehldiagnosen. Ein Großteil aller vermiedenen oder früher erkannten Fälle ergab sich aufgrund von Koloskopien bei Personen im Alter von bis zu 75 Jahren (Abb. 9.4).

Die zweite Publikation zu diesem Thema umfasst die in Zukunft zu erwartende Bedeutung des deutschen Darmkrebs-Präventionsprogramms für die Vermeidung von klinisch manifesten Darmkrebsfällen [7]. Nach Schätzungen der Autoren, die mithilfe einer Markov-Modellierung durchgeführt wurden, steigt die Zahl der vermiedenen Fälle von rund 6.500 in 2015, auf 12.600 in 2025, 15.400 in 2035 und auf 16.000 in 2045. Insgesamt wird die positive Wirkung in der Altersgruppe der 75- bis 84-Jährigen am stärksten ausfallen beziehungsweise generell bei Männern stärker ausfallen als bei Frauen.

Abb. 9.4: Gefundene Adenome und Karzinome im Rahmen der Vorsorgekoloskopie in Deutschland nach Alter (2003–2012) (eigene Darstellung in Anlehnung an Brenner et al. [7]).

Kosten

Im Gegensatz zu den vorangegangenen Kapiteln zu den Kosten, die Erkrankungen verursachen, werden im Nachfolgenden weniger die reinen Kosten, sondern deren Vergleich zum monetär bewerteten Nutzen der Vorsorgekoloskopie im Fokus stehen.

Eine Studie von Sieg et al. [8] präsentiert die Ergebnisse einer Kosten-Nutzen-Analyse der präventiven Koloskopie in Deutschland. Die Autoren kalkulieren ein Einsparpotenzial zwischen 121 € und 623 € pro Vorsorgekoloskopie, in Abhängigkeit von verschiedenen Annahmen zu den Kosten der Krebsbehandlung sowie der Progressions- und Rezidivraten von Adenomen und Karzinomen. Sie nutzten dazu die Daten einer großen Online-Dokumentation mit über 100.000 Untersuchungen, die mithilfe einer Modellkalkulation für einen Zeitraum von zehn Jahren ausgewertet wurden. Im Ergebnis kann gezeigt werden, dass ein entsprechendes Programm in Deutschland im Zeitraum von zehn Jahren die Einsparungen durch die Vermeidung von Behandlungskosten aufgrund von Darmkrebs die Kosten für das Screening sowie die Nachsorge und etwaiger Komplikationen überkompensieren.

Neben den genannten Studien, die durchweg positive ökonomische Effekte der Darmkrebsvorsorge ermitteln, merken Tscheulin et al. [9] kritisch an, dass die Kosten von sekundären Präventionsprogrammen häufig unterschätzt werden, da nicht direkt bezogene Kosten für das Gesundheitssystem und weitere Sozialversicherungssysteme vernachlässigt werden. Zum einen würden „alternative“ Sterbekosten vergessen, da die betroffenen Personen an anderen Ursachen versterben. Darüber hinaus belastet die durch die Prävention bedingte längere Überlebenszeit die Rentenversicherung, da die Betroffenen i. d. R. Beitragsempfänger sind und nicht Beitragszahler. Sie kommen bei der exemplarischen Analyse des deutschen Darmkrebs-Screening-Programms zu dem Schluss, dass Einsparungen in Höhe von 548 Millionen Euro pro Jahr zu erwarten sind. Gleichzeitig würde das Programm aber über 2 Milliarden Euro pro Jahr an Kosten für die Sozialversicherungssysteme erzeugen. Die Publikation unterstreicht damit die Relevanz von nicht direkt krankheitsbezogenen Kosten.

An dieser Stelle scheinen Langzeitstudien mithilfe von GKV-Routinedaten wichtig, die Auskunft über die positiven und negativen Folgen geben. Bisherige Studien beruhen ausschließlich auf gesundheitsökonomischen Modellrechnungen, die lediglich ein grobes Abbild der Realität liefern können und starken Limitation aufgrund von vielen Annahmen unterliegen.

Literatur

- [1] Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Aufl. Berlin: RKI; 2017.
- [2] Robert Koch Institut. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2010“. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: RKI; 2012.
- [3] Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. Projekt Wissenschaftliche Begleitung von Früherkennungs-Koloskopien in Deutschland Berichts-

- zeitraum 2014. 12. Jahresbericht, Version 2. https://www.zi-dmp.de/Files/Koloskopie/Jahresbericht_2014_Darmkrebs_Frueherkennung.pdf. Zugriff: 31.07.2016.
- [4] Miles A, Cockburn J, Smith RA, Wardle J. A perspective from countries using organized screening programs. *Cancer*. 2004;101:1201-13.
 - [5] Chen C, Stock C, Hoffmeister M, Brenner H. Public health impact of colonoscopy use on colorectal cancer mortality in Germany and the United States. *Gastrointestinal endoscopy*. 2018;87:213-21.e2.
 - [6] Brenner H, Altenhofen L, Stock C, Hoffmeister M. Prevention, early detection, and overdiagnosis of colorectal cancer within 10 years of screening colonoscopy in Germany. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(4):717-23.
 - [7] Brenner H, Altenhofen L, Stock C, Hoffmeister M. Expected long-term impact of the German screening colonoscopy programme on colorectal cancer prevention: analyses based on 4.407.971 screening colonoscopies. *Eur J Cancer*. 2015;51(10):1346-53.
 - [8] Sieg A, Brenner H. Cost-saving analysis of screening colonoscopy in Germany. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2007;45:945-51.
 - [9] Tschulin DK, Dreves F. The relevance of unrelated costs internal and external to the health-care sector to the outcome of a cost-comparison analysis of secondary prevention: the case of general colorectal cancer screening in the German population. *Eur J Health Econ*. 2010;11(2):141-50.

9.3 Prävention chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen einschließlich der Zöliakie

Andreas Stallmach

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen stellen eine Gruppe komplexer Systemerkrankungen („nicht nur der Darm, der Mensch ist krank“) dar. Die Haupttypen dieser Erkrankungen sind der Morbus Crohn, die Colitis ulcerosa, die mikroskopischen Colitiden und die Zöliakie. Chronische Entzündungen im Gastrointestinaltrakt sind in der heutigen Zeit eine der Hauptursachen für die erhöhte Morbidität und Mortalität mit deutlicher Beeinträchtigung der Lebensqualität. Die Prävalenz dieser meist bei jungen Menschen auftretenden Erkrankungen hat in den letzten Dekaden dramatisch zugenommen; so sind in Nordeuropa und Nordamerika mehr als 10 Millionen Menschen betroffen [1,2]. Damit repräsentieren die entzündlichen Darmerkrankungen die häufigsten chronisch-entzündlichen Systemerkrankungen des Menschen. Wichtig ist auch, dass durch diese chronische Entzündung die Entstehung von Malignomen im Gastrointestinaltrakt, z. B. des Kolonkarzinoms, gefördert wird [3]. So wird jede fünfte Krebserkrankung mit einer chronischen Entzündung in Zusammenhang gebracht. Daher ist es von höchster Bedeutung, die Ursachen der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen zu erforschen. Aus einem besseren pathophysiologischen Verständnis ergeben sich bessere Präventionsmöglichkeiten, die nicht nur unter gesundheitsökonomischen Aspekten priorisiert werden müssen.

Pathogenese der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und Ansatzpunkte für eine effektive Prävention

Die Pathogenese der chronischen-entzündlichen Darmerkrankungen ist komplex und trotz großer Fortschritte in den letzten Jahren noch immer nicht ganz verstanden. Modellhaft konnte für chronische Entzündungen bei Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa gezeigt werden, dass aus dem Zusammenspiel von genetischen Risikofaktoren und Umwelteinflüssen eine Störung der gastrointestinalen Barriere mit überschießender Aktivierung des darmassoziierten Immunsystems resultiert. Schon lange Zeit war die familiäre Häufung der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen bekannt; große Kohorten- und Zwillingsstudien, wie z. B. die aus der Biobank „popgen“ der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, haben zur Identifizierung der mittlerweile mehr als 250 bekannten Risikogene geführt [4]. Dabei wird die Bedeutung genetischer Faktoren für die Entstehung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen eindrucksvoll bei diskordanten eineiigen Zwillingen deutlich. Erkrankt ein Zwilling an einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung, ist die Wahrscheinlichkeit, dass der zweite Zwilling ebenfalls erkrankt, bei 30–40 %. Andererseits zeigt diese Konkordanzrate, dass für die Entstehung einer entzündlichen Darmerkrankung Umweltfaktoren eine noch größere Bedeutung besitzen müssen [5]. Leider ist die Identifizierung von krankheitsauslösenden Umweltfaktoren schwieriger und aufwändiger als genetische Untersuchungen. Nur prospektiv verfolgte große Kohorten können hier die dringend benötigten Antworten liefern.

Aus dem Wissen der aktuell bekannten Umweltfaktoren leiten sich schon jetzt unmittelbare Präventionsstrategien ab: So reduziert sich bei Patienten mit Zöliakie die mukosale Entzündung nach Einleitung einer glutenfreien Diät; es kommt zur histologischen Normalisierung der Dünndarmschleimhaut und das langfristig erhöhte Malignomrisiko sinkt. Bei Patienten mit Morbus Crohn ist Rauchen als ein klarer Risikofaktor für die Entstehung und Verschlechterung der Erkrankung identifiziert worden. Rauchende Patienten entwickeln häufiger Komplikationen, müssen öfter operiert werden und werden häufiger mit Immunsuppressiva behandelt. Die günstigen Effekte eines Nikotinverzichts auf den Krankheitsverlauf sind genauso stark wie die Einleitung einer immunsuppressiven Therapie. Als weiterer frühkindlicher Risikofaktor für die Entstehung einer entzündlichen Darmerkrankung ist der Einsatz von Antibiotika identifiziert worden. Werden Kinder und Jugendliche wiederholt mit Antibiotika behandelt, steigt das Risiko für die Entstehung einer Darmerkrankung um den Faktor 6 an. Diese und andere Ergebnisse führten zur Erkenntnis, dass Störungen der kommensalen Mikrobiota im Magen-Darm-Trakt („Dysbiose“) mittlerweile als Auslöser und Unterhalter eines chronischen Entzündungsprozesses verstanden werden. Seit vielen Jahrzehnten ist bekannt, dass der Magen-Darm-Trakt mit Bakterien, Viren, Pilzen und Parasiten Trillionen von Mikroorganismen beherbergt, die gastrointestinale Mikrobiota. Kein anderes Thema der Biomedizin hat aber in jüngster Zeit unser Verständnis von Gesundheit und Krankheit so stark beeinflusst wie das zur humanen Mikrobiota. Fast banal klingt, dass die gastrointestinale Mikrobiota für

Immunfunktionen eine wichtige Rolle spielt, sie ist wesentlich an der Verdauung von Nährstoffen beteiligt und beeinflusst metabolische Funktionen und Signalwege vom Darm zu anderen Organen einschließlich Leber, Muskulatur und Zentralnervensystem. Aktuelle Daten zeigen, dass die Modulation der Mikrobiota bei der Entstehung und Prävention chronischer Entzündungen im Gastrointestinaltrakt, aber auch für die Wirkung moderner immunologischer Krebstherapien („Checkpoint-Inhibitoren“) von Bedeutung ist (zur Übersicht siehe [6]). Aus dem wachsenden Verständnis der Interaktionen zwischen Mensch und Mikrobiota bei Gesundheit, aber insbesondere bei chronischen Erkrankungen, ergeben sich somit neue weitreichende Präventionsansätze für zahlreiche Volkskrankheiten, so auch für die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen.

Literatur

- [1] Schuppan D. Zöliakie: Pathogenese, Klinik, Epidemiologie, Diagnostik, Therapie. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz. 2016;59(7):827-35.
- [2] Weimers P, Munkholm P. The natural history of IBD: lessons learned. Current treatment Options Gastroenterol. 2018;16(1):101-11.
- [3] Waldner MJ, Neurath MF. Master regulator of intestinal disease: IL-6 in chronic inflammation and cancer development. Semin Immunol . 2014;26(1):75-9.
- [4] Uhlig HH, Muise AM. Clinical genomics in inflammatory bowel disease. Trends in genetics 2017;33:629-41.
- [5] Ananthakrishnan AN, Bernstein CN, Iliopoulos D, et al. Environmental triggers in IBD: a review of progress and evidence. Nature reviews Gastroenterology & hepatology. 2018;15:39-49.
- [6] Stallmach, A. (Ed.), Vohreschild, M. (Ed.), Farowski, F., et al. (2016). Mikrobiom. Wissensstand und Perspektiven. Berlin, Boston: De Gruyter.

9.4 Helicobacter-assoziierte Magenerkrankungen

Wolfgang Fischbach

Helicobacter pylori (*H. pylori*) ist ein Bakterium, das die Magenschleimhaut besiedelt und obligat zu einer chronisch-aktiven Typ-B-Gastritis führt. In deren Folge können sich Magen- und Duodenalulzera, das Magenkarzinom, das gastrale MALT-Lymphom und die Dyspepsie (Reizmagen) entwickeln, in seltenen Fällen auch die idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP), der Morbus Ménétrier, die lymphozytäre Gastritis und manche ungeklärte Eisenmangelanämie (Tab. 9.2).

Es besteht heute weitgehend Konsens, dass die *H. pylori*-Gastritis als Infektionskrankheit zu betrachten ist, unabhängig davon, ob zum Zeitpunkt der Diagnose Symptome oder Komplikationen bzw. die o. g. Folgekrankheiten vorliegen [1].

Der europäische Konsens von Maastricht V/Florenz greift dies in gleicher Form auf und führt weiter aus, dass prinzipiell jeder mit *H. pylori* infizierte einer Eradikationsbehandlung zugeführt werden sollte [2].

Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

H. pylori ist weltweit mit starken geographischen Schwankungen verbreitet. Man schätzt, dass etwa vier Milliarden Menschen mit *H. pylori* infiziert sind [3]. In Deutschland schwankt die *H. pylori*-Prävalenz je nach Region, Altersgruppe und sozioökonomischem Status zwischen 20 % und 40 % mit seit Jahren abnehmender Häufigkeit.

Hierzulande lebende Individuen mit einem Migrationshintergrund weisen höhere Infektionsraten auf. Auf Grund dieser nach wie vor weiten Verbreitung von *H. pylori* einerseits und der damit verbundenen, auch zahlenmäßig relevanten Folgekrankheiten andererseits wäre eine Prävention der *H. pylori*-Infektion sowohl aus individualmedizinischer Sicht wie aus allgemeinen gesundheitsökonomischen Aspekten wünschenswert.

Primärprävention der *H. pylori*-Infektion

Eine realistische Möglichkeit zur Primärprävention besteht derzeit nicht. Zwar führt eine Besserung der sozioökonomischen und hygienischen Lebensbedingungen im Kindesalter, wo *H. pylori* innerhalb der Familie zumeist übertragen wird, zu einer Senkung des Infektionsrisikos. Auf dieser Basis beruht auch der kontinuierliche Rückgang der Infektion, wie er in den letzten Jahrzehnten in den westlichen Ländern beobachtet werden konnte. Eine sichere Verhinderung des individuellen Infektionsrisikos ist damit aber nicht möglich. Diese könnte nur durch eine Impfung erfolgen, die derzeit nicht zur Verfügung steht. Nach Schätzungen wird eine effiziente Vakzine nach einem zehnjährigen Impfprogramm eine signifikante Reduktion der *H. pylori*-Prävalenz und ihrer assoziierten Erkrankungen bewirken [4].

Bei einer Effektivität von 55 % wäre sie auch kosteneffektiv. Sie bleibt zurzeit nur eine Option für die Zukunft. Immerhin konnte in einer Studie an 4.464 Probanden die Effektivität einer oralen rekombinanten Impfung gegen *H. pylori* kürzlich gezeigt werden [5]. Der Impferfolg betrug 71,8 % (95 % Konfidenzintervall 48,2–85,6), die Nebenwirkungsrate lag unter 1 %. Die Bewertung des Langzeiterfolgs steht bei einer Nachbeobachtung von nur drei Jahren noch aus.

Sekundärprävention der *H. pylori*-assoziierten Folgekrankheiten

Hier geht es um die Entscheidung über eine Eradikationsbehandlung bei nachgewiesener *H. pylori*-Infektion allein mit dem Ziel in der Zukunft möglicherweise auftretende Beschwerden und Folgekrankheiten (Tab. 9.3) zu verhindern.

Tab. 9.3: Mit *Helicobacter pylori* assoziierte Erkrankungen.

Ulkuskrankheit (Ulcus ventriculi und duodeni)
Magenkarzinom
MALT-Lymphom des Magens
funktionelle Dyspepsie (Reizmagen)
idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)
ungeklärte (nach adäquater Abklärung) Eisenmangelanämie
Morbus Ménétrier
lymphozytäre Gastritis

Es erscheint unrealistisch und auch medizinisch nicht sinnvoll, eine Eradikation zur Prophylaxe möglicherweise irgendwann auftretender dyspeptischer Beschwerden ins Auge zu fassen.

Für die klinische Praxis ist die prophylaktische Eradikationsbehandlung bei Patienten mit Ulkusanamnese vor Einleitung einer Dauermedikation mit ASS oder nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) von besonderer Bedeutung. Es ist unbestritten, dass die Einnahme von ASS oder NSAR das Risiko für ein Ulcus ventriculi/duodeni und eine Ulkusblutung bei mit *H. pylori* infizierten Individuen zusätzlich erhöht. Insofern liegt der präventive Effekt einer Eradikationsbehandlung nahe.

H. pylori wurde bereits 1994 von der WHO als Karzinogen der Gruppe I eingestuft. Heute gilt er als der wesentliche Risikofaktor für das Magenkarzinom. Darin stimmen alle Konsensusberichte und Leitlinien überein [1,2,6,7]. Für Regionen mit hohem Magenkarzinomrisiko, wie z. B. Asien, empfiehlt der Maastricht V/Florenz-Konsensusreport eine „Screen and treat“-Strategie [2]. Deutschland weist ein vergleichsweise geringes Magenkarzinomrisiko auf (Inzidenz 15,6 Männer und 8,2 Frauen/100.000 Einwohner im Jahr 2012 nach den Angaben des RKI). Deshalb sollte nach der deutschen Leitlinie eine *H. pylori*-Eradikation im Sinne der Karzinomprophylaxe nur bei Risikopersonen erfolgen [6]. Hierzu rechnet man:

- erstgradig Verwandte von Magenkarzinompatienten
- Individuen mit einer Risikogastritis (Pan-Gastritis oder korpusdominante Gastritis),
- Personen mit endoskopischer oder chirurgischer Resektion von Magenadenomen oder Frühkarzinomen, multifokaler Atrophie oder einer Langzeittherapie mit Protonenpumpeninhibitoren

Für diese Risikopersonen spricht die aktualisierte deutsche Leitlinie eine „sollte-Empfehlung“ zur *H. pylori*-Eradikation aus. Wichtig für die Effizienz der *H. pylori*-Eradikation zur Prävention des Magenkarzinoms ist der Zeitpunkt der Behandlung [8]. Ein protektiver Effekt ist vor allem dann zu erwarten, wenn noch keine präneoplastischen

Veränderungen wie Atrophie oder intestinale Metaplasie vorliegen [8–10]. Dies hat dazu geführt, dass man einen „point of no return“ in der Magenkarzinogenese nach dem Correa-Modell postulierte, nach dessen Überschreitung eine Irreversibilität vorliegt [11]. Heute wissen wir indessen, dass auch bei fortgeschrittenen Veränderungen die H.-pylori-Eradikation in manchen Fällen vor einem Karzinom schützen kann [12–17].

Eine aktuelle Metaanalyse ergab, dass die präventive Wirkung des H. pylori umso größer ist, je höher die zugrundeliegende Magenkarzinominzidenz in der jeweiligen Population war [18]. Letztlich war der protektive Effekt aber, in unterschiedlichem Ausmaß, für alle Bevölkerungsgruppen und alle Individuen (Risikopersonen wie asymptomatische Personen) nachweisbar. Man muss sich aber auch bewusst sein, dass nach einer erfolgreichen H.-pylori-Eradikation das Karzinomrisiko nicht gänzlich eliminiert ist. Darauf verweist eine Kohortenstudie bei Patienten mit intestinaler Metaplasie und schwerer Atrophie, bei denen auch nach erfolgreicher H.-pylori-Eradikation weiterhin ein erhöhtes Magenkarzinomrisiko bestehen bleibt [19].

Die kausale Assoziation des gastralen MALT-Lymphoms mit H. pylori ist noch weitaus stärker, als dies für das Magenkarzinom zutrifft. Insofern wäre eine präventive Eradikation grundsätzlich sinnvoll. Indessen erkranken weit unter 1 % aller mit H. pylori Infizierten später an einem MALT-Lymphom. Dies lässt daher eine prophylaktische Eradikation allein aus dieser Indikation unter Kosten-Nutzen- bzw. ökonomischen Aspekten nicht sinnvoll erscheinen.

Offene Fragen

- Neben einer zu etablierenden zukünftigen Vakzinierung zur Primärprophylaxe der H.-pylori-Infektion stellen sich für die Sekundärprävention nachfolgender Erkrankungen folgende Herausforderungen:
- Identifikation der Individuen, die am ehesten von einer H.-pylori-Eradikation profitieren („individualisierte Sekundärprophylaxe“),
- Kosten-Nutzen-Berechnung einer Eradikation für alle potenziellen H.-pylori-assoziierten Folgekrankheiten. Dies könnte durchaus zu einer Neubewertung der Sekundärprophylaxe im Allgemeinen führen.

Literatur

- [1] Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut. 2015;64:1353-67.
- [2] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence consensus report. Gut. 2017;66:6-30.
- [3] Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2017;153(2):420-9.
- [4] Rupnow MF, Shachter RD, Owens DK, et al. Quantifying the population impact of a prophylactic *Helicobacter pylori* vaccine. Vaccine. 2001;20(5-6):879-85.

- [5] Zeng M, Mao XH, Li JX, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015; 386(10002):1457-64. doi:10.1016/S0140-6736(15)60310-5.
- [6] Fischbach W, Malfertheiner P, Lynen Jansen P, et al. S2k-Leitlinie *Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuserkrankheit. *Z Gastroenterol*. 2016;54:327-63.
- [7] Fallone CA, Chiba N, Van Zanten SV, et al. The Toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology*. 2016;151:51-69.
- [8] Ford AC, Forman D, Hunt RH, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2014;348:g3174.
- [9] Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:187-94.
- [10] Shiotani A, Uedo N, Iishi H, et al. Predictive factors for metachronous gastric cancer in high-risk patients after successful *Helicobacter pylori* eradication. *Digestion*. 2008;78:113-9.
- [11] Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process – First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res*. 1992;52(24):6735-40.
- [12] Maehata Y, Nakamura S, Fujisawa K, et al. Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication on the development of metachronous gastric cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastrointest Endosc*. 2012;75:39-46.
- [13] Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372:392-7.
- [14] Kwon YH, Heo J, Lee HS, et al. Failure of *Helicobacter pylori* eradication and age are independent risk factors for recurrent neoplasia after endoscopic resection of early gastric cancer in 283 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:609-18.
- [15] Seo JY, Lee DH, Cho Y, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* reduces metachronous gastric cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 2013;60:776-80.
- [16] Toyokawa T, Suwaki K, Miyake Y, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection improved gastric mucosal atrophy and prevented progression of intestinal metaplasia, especially in the elderly population: a long-term prospective cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:544-47.
- [17] Li WQ, Ma JL, Zhang L, et al. Effects of *Helicobacter pylori* treatment on gastric cancer incidence and mortality in subgroups. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(7):dju116.
- [18] Lee YC, Chiang TH, Chou CK, et al. Association between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016;150:1113-24.
- [19] Shichijo S, Hirata Y, Nikura R, et al. Histologic intestinal metaplasia and endoscopic atrophy are predictors of gastric cancer development after *Helicobacter pylori* eradication. *Gastrointest Endosc*. 2016;84:618-24.

9.5 Barrett-Ösophagus

Joachim Labenz

Der Barrett-Ösophagus ist die einzige bekannte Vorläuferläsion des Barrett-Karzinoms (Adenokarzinom des distalen Ösophagus), einem Malignom mit erheblich zunehmenden Häufigkeiten in den letzten Dekaden (USA: 6-fach; Kapitel 7.5). Insbesondere in Ländern der westlichen Welt ist das Adenokarzinom der Speiseröhre mittlerweile häufiger als das Plattenepithelkarzinom [3].

Die Häufigkeit des Barrett-Ösophagus auf Populationsebene ist nicht bekannt. Sie wird auf 1,6–6,8 % geschätzt [3]. Das Risiko einer Person mit Barrett-Ösophagus ein Karzinom zu entwickeln, ist ca. 30- bis 40-fach höher als das der übrigen Bevölkerung. Es wird aktuell auf der Basis von Populationsstudien auf ca. 0,1–0,33 % pro Jahr geschätzt [1,4]. Das Risiko korreliert mit der Ausdehnung der Barrett-Metaplasie. In ca. 60 % der Fälle ergibt sich aus der Anamnese eine symptomatische gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD), in 40 % der Fälle spielen bei der Entstehung offenbar andere Mechanismen, wie z. B. Adipositas, eine Rolle [1]. Aufgrund dieser epidemiologischen Daten wird der Barrett-Ösophagus und auch das Barrett-Karzinom nach der Montreal-Definition und Klassifikation der GERD bei den strukturellen ösophagealen Syndromen subsummiert.

Trotz dieser Daten ist das Barrett-Karzinom noch im Vergleich zu anderen Neoplasien ein seltenes Malignom. Aufgrund der steigenden Inzidenz ist aber mit einer erheblichen Zunahme zu rechnen. Aus Daten aus den Niederlanden und England wurde kalkuliert, dass im Jahr 2030 einer von 100 Männern an einem Barrett-Karzinom erkrankt [5].

Primärprävention (Vorsorge)

Da der Barrett-Ösophagus eine erworbene präkanzeröse Kondition ist, stellt sich die Frage, ob eine Vorbeugung möglich ist. Risikofaktoren sind genetische Faktoren (Familienanamnese für Barrett-Ösophagus bzw. Barrett-Karzinom), männliches Geschlecht, weiße Hautfarbe, Alter über 50 Jahre, Rauchen, eine GERD, v. a. bei häufigem und insbesondere auch nächtlichem Sodbrennen, eine viszerale (zentrale) Adipositas, Rauchen und ein negativer *Helicobacter-pylori*-Status [6]. Rauchen und Übergewicht können patientenseitig beeinflusst werden. Die Frage, ob die Behandlung einer GERD die Entstehung eines Barrett-Ösophagus verhindert, kann nicht eindeutig beantwortet werden. In der deutschen ProGERD-Studie, die die symptomatische und endoskopische Progression der GERD über fünf Jahre untersuchte, entwickelten insgesamt etwa 6 % der Patienten einen Barrett-Ösophagus unter der hausärztlich dirigierten Behandlung. Bei optimierter Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) scheint dieses Risiko nicht vorhanden zu sein, wie eine Studie, die eine Dauertherapie mit Esomeprazol mit erlaubter Dosisanpassung mit einer Antireflux-Operation über insgesamt fünf Jahre verglich. Wesentlicher Risikofaktor für die Entstehung eines en-

doskopisch sichtbaren Barrett-Ösophagus war in der ProGERD-Studie der Nachweis einer spezialisierten intestinalen Metaplasie (Umwandlung von Plattenepithel des Ösophagus in Zylinderepithel) im Bereich der endoskopisch unauffälligen Z-Linie [7]. Aus chirurgischen Studien ist – bei kleiner Fallzahl – zu schließen, dass nach einer Antireflux-Operation (Nissen Fundoplicatio) die spezialisierte intestinale Metaplasie bei drei von vier Patienten verschwindet und ein Barrett-Ösophagus nicht entsteht.

Ein generelles Screening auf einen Barrett-Ösophagus kann momentan in Ermangelung entsprechender Outcome-Studien, die auch eine Kosten-Nutzen-Berechnung umfassen, nicht empfohlen werden [2]. Bei Personen bzw. Patienten, die zwei oder mehr der oben angeführten Risikofaktoren auf sich vereinen, kann aber als individualmedizinischer Ansatz ein endoskopisches Screening erwogen werden [1,2] (Abb. 9.5).

Die Datenlage zur Karzinomprävention bei Patienten mit Barrett-Ösophagus ist insgesamt kontrovers. Dies spiegelt sich in Leitlinienempfehlungen wider. In einem aktuellen systematischen Review mit Metaanalyse ergab sich ein protektiver Effekt für PPI und Statine [8]. Allerdings basiert diese Analyse nicht auf randomisierten, kon-

Abb. 9.5: Algorithmus zum Screening, zur Überwachung und zur Therapie des Barrett-Ösophagus (nach [1,2]). *Mann mit weißer Hautfarbe ≥ 50 Jahre, positive Familienanamnese Barrett bzw. Barrett-Karzinom, viszerale (zentrale) Adipositas, Rauchen, Helicobacter pylori negativ. GM: Gastrale Metaplasie; SIM: Spezialisierte Intestinale Metaplasie; IEN: Intraepitheliale Neoplasie (LG: low-grade; HG: high-grade); EMR: Endoskopische Mukosaresektion.

trollierten Studien. Im Jahr 2005 wurde in England und Kanada (1 Zentrum) eine randomisierte, faktorielle Studie begonnen, in der Patienten mit histologisch gesichertem Barrett-Ösophagus mit einem niedrigdosierten (20 mg Esomeprazol) oder einem hochdosierten PPI (2×40 mg Esomeprazol) und ASS 300 mg (in Kanada 325 mg) oder keinem Plättchenaggregationshemmer behandelt wurden [9]. Das primäre Studienziel war ein kombinierter Endpunkt aus Mortalität, Adenokarzinom oder hochgradige intraepitheliale Neoplasie im Ösophagus. Dieser Endpunkt wurde bei Patienten, die hochdosiertes Esomeprazol plus ASS erhielten, nach einem medianen Follow-up von 8,9 Jahren signifikant seltener erreicht. Dementsprechend muss man heute die Frage stellen, ob ein Patient mit einem Barrett-Ösophagus eine solche preisgünstige und in dieser Studie bemerkenswert sichere Therapie erhalten sollte. Eine generelle Empfehlung kann sicher noch nicht erfolgen, bei Risikopatienten muss eine präventive Therapie als Einzelfallentscheidung aber erwogen bzw. diskutiert werden. Risikofaktoren für die Karzinomentwicklung sind insbesondere männliches Geschlecht, Rauchen, die Länge des Barrett-Ösophagus und das Vorhandensein intraepithelialer Neoplasien. Hieraus lässt sich ein Risiko-Score entwickeln, der als Entscheidungshilfe zugrunde gelegt werden kann [10]. Auf der Basis von Metaanalysen scheint eine Antireflux-Operation das Karzinomrisiko auf dem Boden eines präoperativ vorhandenen Barrett-Ösophagus nicht zu beeinflussen.

Berücksichtigt man noch andere klinisch stumme Erkrankungen des oberen Verdauungstrakts, wie z. B. Gastritiden mit erhöhtem Karzinomrisiko (Gastritis Typ A und B), so ergeben sich in Modellrechnungen Kosten pro gerettetem Lebensjahr, die durchaus mit anderen präventiven Maßnahmen in der Medizin vergleichbar sind [11]. Es ist allerdings unklar, ob sich diese Modellrechnungen auch auf Deutschland übertragen lassen. Prinzipiell kann ein Barrett-Ösophagus endoskopisch beseitigt werden. Das bevorzugte Verfahren ist eine Radiofrequenzablation. Allerdings ist diese wie auch andere endoskopische Methoden mit einem nicht zu vernachlässigenden Komplikationsrisiko behaftet [1]. Darüber hinaus verbleiben nicht selten unter dem neu entstehenden Plattenepithel Residuen der Barrett-Schleimhaut, die der Beurteilung einer neoplastischen Progression nicht mehr zugänglich sind. Aufgrund des insgesamt geringen individuellen Karzinomrisikos ist nicht davon auszugehen, dass eine Ablation des nicht dysplastischen Barrett-Epithels Einzug in die Routine halten wird.

Sekundärprävention (Früherkennung)

In der deutschen Leitlinie wird empfohlen, bei der Erstdiagnose eines Barrett-Ösophagus innerhalb eines Jahres eine endoskopisch-biopsische Kontrolle vorzunehmen (Abb. 9.5). Dies trägt der Beobachtung Rechnung, dass nicht selten (frühe) Karzinome bei der Erstendoskopie übersehen werden [1]. Die Endoskopie des Barrett-Ösophagus stellt eine besondere Herausforderung dar, da die Region aufgrund der Bewegungsunruhe und oftmals diskreter Veränderungen schwierig zu beurteilen ist. Es wird eine Endoskopie mit HD-Technologie in allgemeiner Sedierung nach Säuberung des Öso-

phagus sowohl in pro- als auch in retrograder Sicht unter Einsatz von Techniken zur verbesserten Neoplasie-Demaskierung (z. B. Chromoendoskopie) empfohlen [2]. Bei endoskopisch unverändertem Befund nach einem Jahr können unter Abwägung individueller Risikofaktoren Kontrollen alle drei bis vier Jahre erfolgen. Diese vorsichtige Empfehlung begründet sich auf bisher fehlendem Nachweis einer Senkung der Mortalität und einer entsprechenden Kosten-Nutzen-Analyse, auch wenn Kohortenstudien gezeigt haben, dass Karzinome, die im Rahmen der Überwachung festgestellt werden, ein signifikant früheres Tumorstadium aufweisen, oftmals einer endoskopischen Therapie zugänglich sind und eine deutlich bessere Prognose quoad vitam haben. Dem entgegen steht der hohe Überwachungsaufwand. Insbesondere bei Barrett-Segmenten < 3 cm müssten auf der Basis bisheriger Schätzungen und Daten Tausende von Patienten überwacht werden, um ein Barrett-Karzinom zu entdecken [12].

Histologische Vorläufer des Barrett-Karzinoms sind die niedriggradige und die hochgradige intraepitheliale Neoplasie. Bei endoskopischem bzw. histologischem Nachweis wird die Abtragung mittels endoskopischer Mukosaresektion (EMR) empfohlen, gefolgt von einer Ablation des residualen nicht-dysplastischen Barrett-Ösophagus aufgrund des inakzeptabel hohen Rezidivrisikos (Zweischrittverfahren) [13]. Offen ist aktuell die Empfehlung für Patienten mit intraepithelialer Neoplasie – zu meist niedriggradig – in der Zufallsbiopsie, die sich nicht lokalisieren lässt. Bei Bestätigung durch Referenzpathologie und wiederholte Biopsie ist das Progressionsrisiko so groß, dass eine Ablation befürwortet wird.

Offene Fragen

- Häufigkeit des Barrett-Ösophagus in der deutschen Bevölkerung unbekannt.
- Identifizierung von Risikopatienten für den Barrett-Ösophagus bzw. das Barrett-Karzinom.
- Verhinderung der Entstehung eines Barrett-Ösophagus.
- Präventionsstrategien zur Senkung des Karzinomrisikos bei Barrett-Ösophagus.
- Optimierte Selektionskriterien für eine Überwachung des Barrett-Ösophagus.
- Vergleichende Evaluation von Ablationsverfahren für den nicht dysplastischen Barrett-Ösophagus.

Literatur

- [1] Labenz J. Barrett's esophagus. Internist. 2016;57:1079-92.
- [2] Weusten B, Bisschops R, Caron E, et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) position statement. Endoscopy. 2017;49:191-8.
- [3] Coleman HG, Xie SH, Lagergren J. The epidemiology of esophageal adenocarcinoma. Gastroenterology. 2018;154(2):390-405.
- [4] Desai TK, Krishnan K, Samala N, et al. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis. Gut. 2012;61:970-6.

- [5] Arnold M, Laversanne M, Brown LM, Devesa SS, Bray F. Predicting the future burden of esophageal cancer by histological subtype: international trends in incidence up to 2030. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:1247-55.
- [6] Rubenstein JH, Shaheen NJ. Epidemiology, diagnosis, and management of esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology.* 2015;149:302-17.
- [7] Leodolter A, Nocon M, Vieth M, et al. Progression of specialized intestinal metaplasia at the cardia to macroscopically evident Barrett's esophagus: an entity of concern in the ProGERD study. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47:1429-35.
- [8] Krishnamoorthi R, Singh S, Ragunathan K, et al. Factors associated with progression of Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16:1046-55.
- [9] Jankowski JAZ, de Caestecker J, Love SB, et al. Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): a randomised factorial trial. *Lancet.* 2018;392:400-8.
- [10] Parasa S, Vennalaganti S, Gaddam S, et al. Development and validation of a model to determine risk of progression of Barrett's esophagus to neoplasia. *Gastroenterology.* 2018;154:1282-9.
- [11] Gupta N, Bansal A, Wani SB, et al. Endoscopy for upper GI cancer screening in the general population: a cost-utility analysis. *Gastrointest Endosc.* 2011;74:610-24.
- [12] Pohl H, Pecho O, Arash H, et al. Length of Barrett's oesophagus and cancer risk: implications from a large sample of patients with early oesophageal adenocarcinoma. *Gut.* 2016;65:196-201.
- [13] Phoa KN, Pouw RE, Bisschops R, et al. Multimodality endoscopic eradication for neoplastic Barrett oesophagus: results of an European multicentre study (EURO-II). *Gut.* 2016;65(4):555-62.

9.6 Früherkennung von viralen und nicht-viralen Leberkrankheiten

Marc Nguyen-Tat

Die gemeinsame Endstrecke aller chronischen Lebererkrankungen ist die Entwicklung einer Leberfibrose, die bis zur Leberzirrhose voranschreiten kann. Fortgeschrittene Leberfibrose und Leberzirrhose sind mit schweren Komplikationen, wie dem Auftreten einer portalen Hypertension mit Aszites, Varizenbildung und hepatischer Enzephalopathie, assoziiert und haben Bedeutung als Präkanzerosen für die Entstehung eines HCC. Selbst in Ländern mit hochentwickeltem Gesundheitssystem wird die Diagnose einer Leberzirrhose in bis zu 75 % der Fälle erst mit dem Auftreten dieser Komplikationen gestellt, zumeist weil die zugrundeliegende chronische Lebererkrankung nicht bekannt war bzw. nicht ausreichend Beachtung fand [1].

Eine Früherkennung von chronischen Lebererkrankungen hätte aufgrund der in der Regel jahrzehntelangen Latenz bis zur Entwicklung einer Leberzirrhose damit ein hohes präventives Potenzial, zumal alle relevanten viralen und nicht-viralen Grundkrankheiten therapeutisch beeinflusst werden können.

Virale Lebererkrankungen

Chronische Hepatitis B- (cHBV) und Hepatitis C-Infektionen (cHCV) tragen ein relevantes Risiko für die Entwicklung von Leberzirrhose und/oder eines HCC in sich. Im globalen Vergleich der Prävalenz beider Virusinfektionen gehört Deutschland mit jeweils ca. 0,3 % zu den Niedrigprävalenzländern [2,3]. Allerdings haben die starken Migrationsbewegungen seit 2015 aus Ländern mit höherer HBsAg-Prävalenz zuletzt zu einem Anstieg der beim RKI gemeldeten HBV-Infektionen geführt, zudem ist mit einer relevanten Dunkelziffer an nicht-diagnostizierten Erkrankungen zu rechnen. In einer großen deutschen Screening-Studie wussten 85 % der HBsAg-Träger sowie 65 % der anti-HCV-Träger nicht von ihrer Infektion [4]. Die Bundesregierung hat sich zum Ziel gesetzt, die Infektionsraten durch sexuell übertragbare Erkrankungen, insbesondere HIV, HBV und HCV bis 2030 deutlich einzudämmen [5].

Chronische Hepatitis-B-Infektion: Betreffend der cHBV hat die HBV-Schutzimpfung eine echte primärpräventive Wirkung. Bei etwa 23 % der Allgemeinbevölkerung besteht eine impfinduzierte Immunität gegen HBV, diese Rate ist mit Einführung einer generellen HBV-Schutzimpfung im Säuglingsalter 1995 bei den unter 30-Jährigen inzwischen auf 60–70 % gestiegen, damit besteht allerdings immer noch eine relevante Impflücke [6]. Aufgrund der niedrigen Prävalenz ist in Deutschland kein populationsweites HBV-Screening etabliert. Die in Überarbeitung befindliche DGVS-S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion empfiehlt eine HBV-Diagnostik bei Risikokollektiven, wie Personen mit erhöhten Leberwerten, mit Migrationshintergrund aus HBsAg-Hochprävalenzregionen, Familien-/Haushaltsangehörigen von HBV-Infizierten, medizinischem Personal, sexuellem Risikoverhalten wie Homosexualität und Promiskuität, Transplantatempfängern, Schwangeren sowie Patienten vor einer immunsuppressiven Therapie oder Chemotherapie [7].

Eine im Jahr 2017 publizierte WHO-Leitlinie empfiehlt ebenfalls die HBV-Testung bei Risikopopulationen sowie allen Blutspendern, ein Screening der Allgemeinbevölkerung wird erst ab einer Prävalenz von 2 % als sinnvoll erachtet [8]. Als Testparameter sollte der HBsAg-Nachweis verwendet werden. Festzuhalten ist, dass es sich hierbei ausschließlich um Empfehlungen handelt, ein generelles HBV-Screening mit gesicherter Kostenübernahme ist in Deutschland einzig für Schwangere etabliert, obwohl ein solches Screening auch in den übrigen o. g. relevanten Risikopopulationen kosteneffektiv zu sein scheint [9].

Chronische Hepatitis-C-Infektion: Die Früherkennung einer cHCV-Infektion durch ein Screening auf anti-HCV hat mit der Entwicklung der hochwirksamen DAA-Therapien in den letzten Jahren neue Beachtung erfahren. Bisher existieren auch diesbezüglich ausschließlich Empfehlungen von Fachgesellschaften. Die aktuelle DGVS-S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus-Infektion“ empfiehlt ein HCV-Screening bei Personen mit erhöhten Leberwerten sowie Risikopopulationen wie aktiven und ehemaligen i.v.-/nasalen Drogenkonsumenten, Haftinsassen, Personen mit sexuellem Risikoverhalten oder Tätowierungen, Dia-

lysepatienten, Transplantatempfängern und Blut-/Organspendern [10]. Das IQWiG stellte 2018 in einer Kosten-Nutzen-Bewertung fest, dass sich derzeit mangels aussagekräftiger Evidenz keine Aussage zum Nutzen oder Schaden eines populationsweiten anti-HCV-Screenings von asymptomatischen Erwachsenen machen lässt. Die abschließende Bewertung durch den GBA steht aus.

Nicht-virale Lebererkrankungen

Nicht-infektiöse Lebererkrankungen, insbesondere die mit dem metabolischen Syndrom assoziierte NAFLD/NASH werden in den kommenden Jahren weiter an Bedeutung zunehmen. Westliche Ernährungs- und Lebensgewohnheiten haben weltweit zu stark ansteigenden Adipositasraten geführt, einer aktuellen Studie zufolge sind weltweit über 600 Mio. Erwachsene und ca. 108 Mio. Kinder adipös [11]. Die leberschädigende Wirkung eines zu hohen Alkoholkonsums ist hinreichend bekannt. Deutschland liegt beim Pro-Kopf-Alkoholkonsum mit 11,4 l reinem Alkohol pro Jahr unter 194 WHO-Mitgliedern mit Platz 23 im Hochkonsumbereich [12].

NAFLD/NASH: Mit einer Prävalenz um 30 % ist die NAFLD in Deutschland eine Volkskrankheit. Aufgrund hoher direkter und indirekter Kosten sowie in Ermangelung einer effektiven medikamentösen Behandlung und schlüssiger Kosten-Nutzen-Bewertungen wird ein populationsweites Screening dennoch derzeit nicht empfohlen. Demgegenüber zu stellen sind die enormen NAFLD-assoziierten Krankheitskosten, die für Deutschland, Frankreich, Italien und UK zusammengekommen auf ca. 35 Mrd. Euro jährlich geschätzt werden [13]. Zahlreiche Substanzen zur Behandlung einer NASH sind in Entwicklung, sodass mit Zulassung wirksamer Therapien die Diskussion um ein NASH-Screening weiter an Relevanz gewinnen wird. Aufgrund der prognostischen Bedeutung sollten aber heute schon Patienten mit dem höchsten Risiko für eine NASH-assoziierte Leberfibrose, z. B. einem Typ-2-Diabetes oder einem metabolischen Syndrom auf erhöhte Leberwerte sowie lebersonographisch gescreent werden [14]. Auch hierbei handelt es sich allerdings nur um eine Leitlinienempfehlung, in der deutschen Regelversorgung ist kein entsprechendes Screening etabliert.

Das größte präventive Potenzial hat die Primärprävention mit dem Ziel, die Typ-2-Diabetes- sowie Adipositas-Prävalenz insgesamt zu senken. Mit der Verabschiedung des Nationalen Aktionsplans IN FORM hat die Bundesregierung sich das Ziel gesetzt, Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten von Erwachsenen und insbesondere Kindern und Jugendlichen positiv zu beeinflussen. Ein besonderer Fokus muss dabei auf Projekten und Interventionen in Kitas und Schulen liegen, um die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen wirksam einzudämmen.

Alkoholische Lebererkrankung: Weltweit sind jährlich fast 500.000 Todesfälle auf eine alkoholische Leberzirrhose zurückzuführen, in Deutschland sterben jedes Jahr 9.000 Menschen an dieser Erkrankung [15,16]. Prinzipiell wären alle diese Todesfälle vermeidbar. Prävention ist in der Praxis aufgrund der gesellschaftlichen und kulturel-

len Akzeptanz von (zu) hohem Alkoholkonsum allerdings schwierig. Sinnvolle Interventionen sind in einer von der WHO verabschiedeten globalen Strategie zur Reduktion von schädlichem Alkoholkonsum festgehalten und umfassen eine Veränderung der öffentlichen Wahrnehmung, eine Einschränkung von Verfügbarkeit und Werben von Alkohol, eine Beeinflussung der Verkaufspreise durch höhere Besteuerung sowie die Beeinflussung von Risikoverhalten wie Fahren unter Alkoholeinfluss [17].

Ausdrücklich gefördert werden sollen Initiativen zu Screening und zur Alkohol-Kurzintervention im hausärztlichen Bereich. Die S3-Leitlinie „Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen“ empfiehlt ebenfalls ein Screening auf übermäßigen Alkoholkonsum in allen Settings, in denen proaktiv auf Patienten zugegangen wird, zum Beispiel im Rahmen von Gesundheits-Check-Up-Untersuchungen [18]. Hierzu sollen validierte (Kurz-)Fragebögen wie der AUDIT(-C) genutzt werden. Trotz der hohen Relevanz und dieser eindeutigen Empfehlungen ist ein entsprechendes Screening in Deutschland weder etabliert noch werden entsprechende Kosten erstattet. Zudem ist die Verfügbarkeit von alkoholischen Getränken im internationalen Vergleich in Deutschland weiter hoch. Die Nationale Strategie zur Drogen- und Suchtpolitik setzt eher auf Verhältnis- und Verhaltensprävention durch Aufklärungskampagnen, damit besteht insbesondere bei unpopulären aber wirksamen Maßnahmen, wie der Besteuerung, Werbeverböten und anderen gesetzlichen Maßnahmen zur Verringerung des Alkoholkonsums, erheblicher Nachholbedarf [19].

Leberfibrose-/Leberzirrhose-Früherkennung

Die gemeinsame Endstrecke aller o. g. chronischen Lebererkrankungen ist die Entwicklung einer potenziell bis zur Leberzirrhose voranschreitenden Leberfibrose. Die Leberzirrhose und ihre Komplikationen einschließlich des HCC ist verantwortlich für > 80 % der leberassoziierten Mortalität in Deutschland. Eine Früherkennungsmaßnahme, die auf die Detektion einer relevanten Leberfibrose bzw. einer Leberzirrhose abzielt, ist damit konzeptionell attraktiv. Bisher existiert allerdings kein allgemein akzeptierter Screening-Algorithmus auf Leberfibrose/Leberzirrhose. Vorgeschlagene Ansätze umfassen ein Screening auf Leberwerterhöhungen, die Verwendung von nicht-invasiven Fibrose-Biomarkern und Risikoscores sowie den Einsatz der transienten Elastographie. In Deutschland ist die Aufnahme der Transaminasen in die sog. Gesundheitsuntersuchung („Check-Up 35“) immer wieder Gegenstand der Diskussion, bisher fehlt hierfür allerdings die wissenschaftliche Evidenz. Der Check-Up 35 wird jährlich bei etwa 14 Millionen Erwachsenen durchgeführt, zumeist in Kombination mit dem Hautkrebs-Screening, und wird künftig allen Erwachsenen ab 18 Jahren angeboten [20]. Aufgrund der bisher fehlenden Evidenz wird ein Screening auf Leberwerte aber auch künftig zunächst nicht Bestandteil der Gesundheitsuntersuchung sein. Aktuell laufende Untersuchungen wie die SEAL-Studie, die aus Mitteln des G-BA-Innovationsfonds gefördert wird, sollen in den kommenden Jahren dazu beitragen, die Effektivität sowie den Kosten-Nutzen eines generalisierten Transaminasen-Screenings weiter zu klären.

Literatur

- [1] Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, et al. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology*. 2010;51:1675-82.
- [2] Robert Koch Institut. Hepatitis C im Jahr 2015. *EpiBull*. 2016;29:255-68.
- [3] Robert Koch Institut. Virushepatitis B und D im Jahr 2016. *EpiBull*. 2017;31:297-314.
- [4] Wolfram I, Petroff D, Bätz O, et al. Prevalence of elevated ALT values, HBsAg, and anti-HCV in the primary care setting and evaluation of guideline defined hepatitis risk scenarios. *J Hepatol*. 2015;62:1256-64.
- [5] Bundesministerium für Gesundheit. Strategie zur Eindämmung von HIV, Hepatitis B und C und anderen sexuell übertragbaren Infektionen. BIS 2023 – Bedarfsorientiert, Integriert, Sektor-übergreifend. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Praevention/Broschueren/Strategie_BIS_2030_HIV_HEP_STI.pdf. Zugriff: 02.03.2018.
- [6] Poethko-Müller C, Zimmermann R, Hamouda O, et al. Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz*. 2013;56:707-15.
- [7] Cornberg M, Protzer U, Petersen J, et al. Aktualisierung der S 3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion. *Z Gastroenterol*. 2011;49:871-930.
- [8] WHO. Guidelines on Hepatitis B and C testing. Geneva: WHO; 2017. <http://www.who.int/hepatitis/publications/guidelines-hepatitis-c-b-testing/en/>. Zugriff: 15.02.2019.
- [9] Hahné SJ, Veldhuijzen IK, Wiessing L, et al. Infection with hepatitis B and C virus in Europe: a systematic review of prevalence and cost-effectiveness of screening. *BMC Infect Dis*. 2013;13:181.
- [10] Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, et al. S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion“. AWMF-Register-Nr.: 021/012. *Z Gastroenterol*. 2018;56:756-838.
- [11] Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med*. 2017;377:13-27.
- [12] WHO. World Health Statistics 2017: monitoring health for the SDGs. Geneva: WHO; 2017.
- [13] Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology*. 2016;64:1577-86.
- [14] EASL–EASD–EASO. Clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia*. 2016;59(6):1121-40.
- [15] Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik 2015. <https://www.destatis.de/DE/Zahlen-Fakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html>. Zugriff: 02.03.2018.
- [16] Rehm J, Samokhvalov AV, Shield KD. Global burden of alcoholic liver diseases. *J Hepatol*. 2013;59:160-8.
- [17] WHO. The WHO global strategy to reduce the harmful use of alcohol. http://www.who.int/substance_abuse/activities/gsrhwa/en/. Zugriff: 02.03.2018.
- [18] Mann K, Batra A, Hoch E, et al. S3-Leitlinie „Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen.“ *Sucht*. 2017;63:7-23.
- [19] Robert Koch Institut. Gesundheit in Deutschland 2015. https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtld/GesInDtld_node.html. Zugriff: 15.02.2019.
- [20] Ärzte Zeitung online, 30.07.2018. http://www.aerztezeitung.de/politik_gesellschaft/berufs-politik/?sid=968796. Zugriff: 15.02.2019.

9.7 Leberkrebsvorsorge

Marcus-A. Wörns

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist weltweit die fünfthäufigste Tumorerkrankung sowie die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache [1]. Männer sind deutlich häufiger betroffen, die Fünf-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) aller Patienten liegt bei lediglich 15 %. Die Leberzirrhose stellt den bedeutendsten Risikofaktor für die Entstehung eines HCCs dar (häufigste Todesursache bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose, jährliches Risiko je nach Ätiologie 1–8 %).

Der häufigste maligne primäre Lebertumor (nach dem Cholangiokarzinom) kann jedoch auch in einer nicht-zirrhatischen Leber entstehen, insbesondere bei Patienten mit chronischer Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion, nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung (NAFLD) bzw. Fettleberhepatitis (NASH) oder Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion mit fortgeschrittener Leberfibrose [2]. Die beiden letztgenannten Krankheitsbilder (NASH und HCV) tragen dazu bei, dass die HCC-Inzidenz auch in der westlichen Welt weiter steigend ist. Die Tatsache, dass das HCC in der Regel auf dem Boden einer chronisch-entzündlichen Lebererkrankung entsteht, unterstreicht die immense Bedeutung der Primär- und Sekundärprävention in diesem Bereich.

Primärprävention

Eine Hepatitis-B-Impfung verhindert wirkungsvoll die HBV-Infektion und reduziert die HCC-Inzidenz im Sinne der Primärprävention, vor allem auch in den Endemiegebieten (Südostasien, Subsahara). Entsprechend soll in Deutschland die Hepatitis-B-Impfung gemäß den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission am Robert Koch Institut (STIKO) durchgeführt werden [3]. Da ein regelmäßiger Alkoholkonsum den Verlauf chronischer Lebererkrankungen verschlechtert und die HCC-Inzidenz erhöht, sollte zudem bei allen chronischen Lebererkrankungen eine strikte Alkoholkarenz eingehalten werden.

Sekundärprävention

Allgemein soll eine konsequente Behandlung chronischer Lebererkrankungen erfolgen, um deren Progression (zur Zirrhose) und damit die HCC-Entstehung zu verhindern. Patienten mit chronischer HBV-, HBV/HDV- und HCV-Infektion sollen gemäß den aktuellen S3-Leitlinien der DGVS behandelt werden [3]. Eine medikamentöse Therapie zur Behandlung der NAFLD/NASH ist bislang nicht etabliert, jedoch kann durch Lebensstilmodifikation (vor allem Gewichtsreduktion) die Progression einer NASH verhindert werden. Ebenso reduziert eine Behandlung mit Metformin bei Patienten mit nicht-insulinabhängigem Diabetes mellitus das HCC-Risiko [3].

Früherkennung durch Überwachung (Surveillance)

Infolge später Diagnose (keine spezifischen Symptome im Frühstadium) und fortgeschrittener Lebererkrankung ist nur für ca. 30 % der Patienten in der westlichen Welt ein potenziell kurativer Therapieansatz wie eine lokale Ablation, chirurgische Resektion oder Lebertransplantation möglich. Die 5-JÜR liegt bei lediglich 0–10 %, wenn das HCC erst nach Auftreten von Symptomen diagnostiziert wird. Im Gegensatz dazu lässt sich bei Patienten mit einer HCC-Diagnose, die im Rahmen einer Früherkennungsuntersuchung durch konsequente Überwachung (Surveillance) gestellt wird, eine 5-JÜR von über 50 % erreichen [3].

Gemäß der S3-Leitlinie der DGVS zur Diagnostik und Therapie des HCCs sollte daher allen Patienten mit Leberzirrhose (die Kosteneffektivität der Früherkennung ist bei Patienten mit Zirrhose ab einer jährlichen Inzidenz von 1,5 % gegeben), Patienten mit chronischer Hepatitis B und NASH eine Früherkennungsuntersuchung angeboten werden, sofern sie einer HCC-Therapie zugeführt werden können [3]. Diese Empfehlungen gelten nach europäischer Leitlinie auch für nicht-zirrhotische Patienten unter NUC-Therapie (HBV-DNA vollständig supprimiert) und einem intermediate oder high-risk-PAGE-B-Score (berechnet aus Blutplättchen, Alter und Geschlecht) [4]. Die europäische Leitlinie empfiehlt darüber hinaus auch eine Früherkennungsuntersuchung bei Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose im Allgemeinen, allerdings nach individueller Risikoabwägung [4]. Dies gilt nach erfolgreicher HCV-Therapie und langanhaltendem virologischem Therapieansprechen (SVR) auch für Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose/-zirrhose, da infolge der nicht-abschätzbaren Fibroseregression und Persistenz von Ko-Risikofaktoren (z. B. Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus) das HCC-Risiko durch eine antivirale Therapie zwar gesenkt, aber nicht vollständig eliminiert wird. Aktuell muss allgemein empfohlen werden: Wer sich einmal für eine HCC-Surveillance qualifiziert hat, sollte lebenslang überwacht werden [4,5].

Im Rahmen der Früherkennungsuntersuchung soll bei den oben erwähnten Patientengruppen alle sechs Monate (Tumorverdoppelungszeit 140–200 Tage) eine konventionelle Sonographie der Leber durchgeführt werden [3,4,6], wobei diese als qualitätsgesicherte Untersuchung erfolgen sollte [3]. Wird hierbei ein Herdbefund detektiert, wird eine dynamische kontrastmittelverstärkte Bildgebung (Computertomographie [CT], Magnetresonanztomographie [MRT] oder Kontrastmittel-Sonographie [CEUS]) empfohlen. Je nach Verhalten in den dynamischen Kontrastmittelphasen (arterielles wash-in, portal-venöses wash-out) kann die Diagnose – HCC – bei Patienten mit Leberzirrhose bereits bildgebend gesichert werden [3]. Bei nicht eindeutigen Kontrastmittelverhalten bedarf es je nach Größe des Herdes einer alternativen Bildgebung, einer Verlaufskontrolle bzw. einer Biopsie zur weiteren Abklärung. Bei einer suspekten Läsion in einer nicht-zirrhotischen Leber muss immer eine Biopsie erfolgen. Ergänzt werden kann die halbjährliche Sonographie durch eine Bestimmung des Tumormarkers α -Fetoprotein (AFP) [3,6]. Insbesondere kontinuierlich ansteigende Werte sollten eine weiterführende Schnittbilddiagnostik nach sich ziehen.

Offene Fragen

- Konsequente Untersuchung auf anti-HCV und HBsAg bei erhöhten Leberwerten.
- Therapie aller Patienten mit chronischen Lebererkrankungen nach Leitlinien mit dem Ziel, die Progression zur Leberzirrhose zu verhindern und damit die HCC Inzidenz zu senken.
- Bessere Aufklärung über Risikofaktoren (Übergewicht/Adipositas und Diabetes mellitus) in Bezug auf die Entstehung/Progression einer NASH.
- Frühere Identifikation von Patienten mit kompensierter Leberzirrhose (vor dem Auftreten von klinischen Dekompensationszeichen, wie Aszites, Ösophagusvarizenblutung oder hepatischer Enzephalopathie) und damit früherer Beginn einer HCC-Surveillance.
- Konsequente Durchführung der HCC-Surveillance (Sonographie alle sechs Monate, AFP fakultativ) bei allen Risikogruppen.

Literatur

- [1] Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level. *JAMA Oncol.* 2017;3:1683-91.
- [2] Czauderna C, Marquardt JU, Galle PR, Wörns MA. Hepatocellular carcinoma. *Internist.* 2017;58:469-79.
- [3] Greten TF, Malek NP, Schmidt S, et al. Diagnosis of and therapy for hepatocellular carcinoma. *Z Gastroenterol.* 2013;51:1269-326.
- [4] European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018 Jul;69(1):182-236.
- [5] Jacobson IM, Lim JK, Fried MW. American Gastroenterological Association Institute clinical practice update – expert review: care of patients who have achieved a sustained virologic response after antiviral therapy for chronic Hepatitis C infection. *Gastroenterology.* 2017; 152(6):1578-87.
- [6] Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2018;67:358-80.

9.8 Früherkennung von benignen und malignen Pankreaserkrankungen

Markus M. Lerch, Julia Mayerle

Primäre Prävention

Prävention spielt für die Prognose von Pankreaserkrankungen eine wesentliche Rolle. So werden etwa 31 % der akuten Pankreatitiden durch Gallensteine verursacht und 22 % durch einen übermäßigen Alkoholkonsum. 24 % aller Patienten, die an einer akuten Pankreatitis erkrankt sind, entwickeln eine chronische Pankreatitis und als unabhängige Risikofaktoren konnten lediglich der Schweregrad der akuten Pankreatitis und ein fortgesetzter Nikotinabusus identifiziert werden [1]. Leider sind Lifestyle-Interventionen bisher nur sehr eingeschränkt erfolgreich [2]. Für die akute Pankreatitis und die chronische Pankreatitis ist also nicht die Früherkennung, sondern die primäre Prävention relevant, um die individuellen Krankheitsfolgen und die sozio-ökonomischen Folgen positiv zu beeinflussen (Kapitel 5.6).

Sekundäre Prävention

Früherkennung (Screening) und Überwachung (Surveillance) sind geeignete Verfahren, um die bevölkerungsbezogene Morbidität und Mortalität zu senken. Dabei muss an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass die Möglichkeit der Früherkennung nicht nur von der Sensitivität und Spezifität der zur Verfügung stehenden Untersuchungsverfahren abhängig ist, sondern vor allem auch von der Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung. Maßnahmen zur Früherkennung eines Pankreaskarzinoms, trotz der extrem schlechten Prognose der Erkrankung, sind bevölkerungsweit bei einer Inzidenz von 0,05 % weder nützlich noch kosteneffizient.

Anders ist dies in Risikokohorten für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms mit einer Inzidenz des Pankreaskarzinoms von mindestens 0,7 %. Die Inzidenz eines Pankreaskarzinoms ist bei Patienten mit einer chronischen Pankreatitis > 0,7 %, ebenso bei Patienten mit einem neu aufgetretenem Diabetes mellitus über dem Alter von 50 Jahren sowie bei Patienten mit einem familiären Risiko für ein Pankreaskarzinom über dem Alter von 45 Jahren. Biomathematische Modelle zur Risikovorhersage wie das END-PAC-Modell können helfen, Risikokohorten zu identifizieren [3]. Screening auf ein resektables Pankreaskarzinom in der Gruppe der neudiagnostizierten Diabetiker würde die Diagnoserate um 50 % steigern und so nach Einschätzung der WHO die Mortalität um 30–40 % senken.

Das hohe Risiko für ein Pankreaskarzinom in der Gruppe der Patienten mit einer hereditären Pankreatitis (kumulatives Risiko 39 %), einem Peutz-Jeghers-Syndrom (kumulatives Risiko 11–36 %) oder einem „familiären atypischen Mole Melanoma“ (FAMM-PC, kumulatives Risiko 17 %) indiziert eine Überwachung der Patienten, auch

wenn zum aktuellen Zeitpunkt hierfür außerhalb von Studien keine etablierten Algorithmen zur Verfügung stehen.

Chronische Pankreatitis und Pankreaskarzinom – ein Kontinuum

Die chronische Pankreatitis ist ein Prämalinom. Das Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, ist zwei Jahre nach Diagnosestellung einer chronischen Pankreatitis auf das 16,6-fache erhöht [4]. In einer Kohortenstudie an 1.656 Patienten wurde die SIR (standardized incidence ratio) mit 20,2, bei Rauchern mit chronischer Pankreatitis mit 145,8 angegeben [5]. Patienten mit einer hereditären Pankreatitis haben ein kumulatives Lebenszeitrisiko für ein Pankreaskarzinom von 39 % [6,7].

Experimentelle Daten schlagen vor, dass eine anti-inflammatorische Therapie z. B. mit Sulindac/Cox2-Inhibition die Seneszenz begünstigen und die Karzinomentstehung reduzieren. Ebenso kann die Gabe von Metformin die Karzinomentstehung bei chronischer Pankreatitis senken [8]. Randomisierte Studien und somit Therapieempfehlungen mit hohem Evidenzlevel stehen aktuell nicht zur Verfügung.

Die Diagnose eines Pankreaskarzinoms vor dem Hintergrund einer chronischen Pankreatitis stellt den Kliniker vor eine große Herausforderung. Die Diagnosestellung gelingt unter Zuhilfenahme aller aktuell verfügbaren diagnostischen Mittel nur in 67 % der Fälle. Mit dem Ziel der Etablierung einer Überwachungsstrategie wurde ein Metaboliten-Panel entwickelt, das bestehend aus neun Metaboliten (Gesamtheit aller kleinen Moleküle in einer biologischen Probe, kleiner als <1,5kDa, wie Glykolipide, Polysaccharide, kurze Peptide [< 14 Aminosäuren und kleine Oligonukleotide]) und CA19-9 mit einem negativen prädiktiven Wert von 99,8 % ein Pankreaskarzinom bei Patienten mit chronischer Pankreatitis ausschließen kann (AUC in resektablen Stadien 0,94 [9]). Die Entwicklung des Assays zur Marktreife sowie die Rekrutierung weiterer Risikogruppen wird zurzeit durch das BMBF im Rahmen einer multizentrischen Studie gefördert (META-PAC, MxPancreas-Score).

Zystische Läsionen der Bauchspeicheldrüse

Die populationsbasierte Prävalenz einer zystischen Pankreasraumforderung (> 2 mm) detektiert im MRT wird mit 48 % angegeben, die Inzidenz liegt bei 2,5 %, wobei durchschnittlich 3,4 Zysten pro Proband detektiert werden [10]. Der diagnostische und therapeutische Aufwand bedingt durch den häufigen „Zufallsbefund“ einer zystischen Raumforderung im Pankreas ist immens.

Der Umgang mit zystischen Veränderungen des Pankreas ist ein altes Problem. Eugene Opie hat Anfang des 20. Jahrhunderts erstmals echte Pankreaszysten, die von einem Epithel ausgekleidet werden, von Pseudozysten unterschieden, die von einer Wand aus Kollagen und Granulationsgewebe umgeben sind. Die Differenzialdiagnose der zystischen Läsionen ist vielfältig und umfasst das muzinöse Zystadenom (10 %), die intraduktal-papillär-muzinösen Läsionen (20 %), das muzinöse Zystadenokarzinom (1 %), die kongenitale Zyste (5 %), das seröse Zystadenom mit 30 % und die Pan-

kreaspsseudozyste mit mindestens 40 %. Die beiden erstgenannten Läsionen haben ein malignes Potenzial und erfordern deshalb die Früherkennung und Überwachung der Läsion, jedoch sind mehr als zwei Drittel der Läsionen gutartige dysontogenetische Zysten oder Pankreaspsseudozysten.

Die Diagnose einer zystischen Läsion des Pankreas erfolgt meist bildgebend. Das MRT ist häufig die Bildgebungsmethode der Wahl. Zur Diskriminierung zwischen einer akuten Flüssigkeitsansammlung, einem Pankreasabszess, einer akuten Pankreaspsseudozyste oder eines zystischen Tumors hat die Endosonographie (EUS) die höchste Sensitivität (93–100 %) und Spezifität (92–98 %). Die diagnostische Punktion einer zystischen Läsion mittels EUS hilft bei der Unterscheidung zwischen Prämalignom, Malignom und Pseudozysten. Wenn eine zystische Läsion punktiert wird, sollte in der Zystenflüssigkeit die Amylase oder Lipase, das CEA, die Viskosität und der Muzingehalt bestimmt werden. Hilfreich und immer anzustreben ist eine Zytologie.

Ergibt die EUS-gestützte Punktion der Läsion ein CEA > 400 ng/ml, eine variable erhöhte oder normale Amylase, eine hohe Viskosität, Muzin und epitheliale Zellen, so muss primär von einer muzinösen Läsion ausgegangen werden. Es handelt sich dann, wenn kein Ganganschluss nachweisbar ist, um eine muzinös-zystische Neoplasie (MCN), die gehäuft bei Frauen im Alter von 30 bis 50 Jahren auftritt, meist im Pankreasschwanz lokalisiert ist und bildgebend wandständige Knoten aufweist. Typisch ist das sog. Eggshell-Muster. Bei nicht invasivem Wachstum ist die Prognose nach der Operation gut. Wird jedoch ein invasives Wachstum nachgewiesen, so beträgt das mittlere Überleben 45 Monate.

Das Zystenpunktat einer MCN unterscheidet sich nicht von einer intraduktal papillär-muzinösen Neoplasie (IPMN). Die IPMN ist als präkanzeröse Läsion zu werten. Das maligne Potenzial hängt von der Lokalisation (Hauptgang oder Seitengang) und der Größe der Läsion sowie den soliden Anteilen ab. Läsionen, die im MRT oder EUS < 1 cm sind und von einem Seitengang ausgehen, können nach den Leitlinien [11] nach 1–2 Jahren bildgebend kontrolliert werden. Seitengängläsionen, die zwischen 2 und 3 cm groß sind und keine soliden Anteile aufweisen, sollten nach zwölf Monaten erneut kontrolliert werden. Hingegen müssen Läsionen, die > 3 cm sind, wandständige Knötchen oder eine Zytologie mit höhergradigen Dysplasien aufweisen, reseziert werden.

Die IPMN kann multifokal auftreten und verhält sich in diesem Fall nicht aggressiver. Eine IPMN, die vom Hauptgang ausgeht, sollte immer reseziert werden, da sich in 52–92 % der Fälle in einem Zeitraum von acht Jahren ein Karzinom aus dieser Läsion entwickelt. Für Läsionen des Seitengangs gilt dies in 6–46 % der Fälle. IPMNs sind eine Erkrankung der zweiten Lebenshälfte, sie sind meist im Pankreaskopf lokalisiert und in 24 % der Fälle geht der Diagnose eine akute Pankreatitis voraus.

Das seröse Zystadenom wird in 30 % der zystischen Läsionen ohne Anamnese für eine Pankreatitis diagnostiziert. Es tritt mit einem Verhältnis von 1:3,5 häufiger bei Frauen auf und das mittlere Alter bei Diagnosestellung ist 65 Jahre. Die Läsion liegt in drei Viertel der Fälle im Pankreaskorpus und -schwanz. Der überwiegende Teil der

Läsionen ist größer als 4 cm. Das Wachstumsverhalten ist benigne und der Tumor wächst im Schnitt 1 mm pro Jahr. Seit 1978 wurden weniger als 25 Fälle beschrieben, die maligne entartet sind. Das Zystenpunktat ist negativ für Muzin, CEA und Amylase. Es findet sich ein glykogenreiches Epithel in der Zytologie.

Um Empfehlungen zur Früherkennung und Überwachung abgeben zu können, muss primär das Risiko der malignen Entartung definiert werden. Hierbei muss vor allem die Population definiert werden, in der die zystische Raumforderung diagnostiziert wird. So hat zum Beispiel die Detektion einer zystischen Läsion bei einem Patienten mit einem familiären Risiko für ein Pankreaskarzinom eine andere Bedeutung z. B. als Indikatorläsion für eine Pankreaskarzinom als bei einem Patienten ohne familiäre Belastung.

Aus populationsbasierter Sicht ist anzumerken, dass zufällig entdeckte, asymptomatische zystische Läsionen unterhalb einer Größe von 1 cm im Fünf-Jahres-follow-up kein relevantes Risiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms darstellen und eine Überwachung nicht notwendig ist [9]. Die in den revidierten Fukuoka-Kriterien verabschiedeten Kriterien zur Risikoeinschätzung einer zystischen Läsion sind auch für den europäischen Patienten anwendbar [12]. Das Risiko einer Seitengang-IPMN liegt über einen Zeitraum von zehn Jahren bei 8 % wobei Zysten, die über einen Zeitraum von fünf Jahren < 1,5 cm bleiben ein vernachlässigbares Potenzial für eine Karzinomentwicklung haben [13].

Zystische Läsionen, die unter 3 cm groß sind und keine morphologischen oder klinischen Risikofaktoren (worrisome features oder high-risk stigmata) aufweisen, haben ein Risiko von 0,24 % im Verlauf von fünf Jahren maligne zu entarten. Zysten mit morphologischen Kriterien, die auf Malignität hindeuten (worrisome features: Zyste > 3 cm, verdickte und KM-anreichernde Zystenwand, nicht anreichernde wandständige Knötchen, Lymphadenopathie), haben ein Risiko von 4,1 % im Verlauf von fünf Jahren zu entarten [14], während Zysten mit sogenannten „high-risk stigmata“ ein Fünf-Jahres-Karzinomrisiko von 49,7 % aufweisen (Ikterus, Kontrastmittel aufnehmende wandständige Knötchen, Hauptgangerweiterung auf 5–9 mm oder mehr, Pankreatitis, Gewichtsverlust, neuer Diabetes mellitus).

Zusammenfassend liegt die Inzidenz einer zystischen Läsion des Pankreas bei bis zu 45 %.

Nur etwa 2 % sind > 1 cm und klinisch relevant. Die Inzidenz einer muzinösen Läsion liegt bei 4 pro 100.000 Personenjahren. Die Prävalenz liegt bei 26–260 Fällen pro 100.000 Einwohner. Das klinische Problem ist die IPMN. Die IPMN ist eine Erkrankung des Alters, meist ein symptomatischer Zufallsbefund und häufig assoziiert mit Multimorbidität. Die Rate an Karzinomen bei Sendai/Fukuoka-negativen Patienten mit SB-IPMN liegt in der größten prospektiven Studie bei einem von 500 Patienten (0,26 %). Die Überwachungsstrategie sollte immer die individuelle Lebenssituation und die Komorbiditäten des Patienten mitberücksichtigen.

Literatur

- [1] Nojgaard C, Becker U, Matzen P, et al. Progression from acute to chronic pancreatitis: prognostic factors, mortality, and natural course. *Pancreas*. 2011;40:1195-200.
- [2] Han S, Kheder J, Bocelli L, et al. Smoking cessation in a chronic pancreatitis population. *Pancreas*. 2016;45(9):1303-8.
- [3] Sharma A, Kandlakunta H, Nagpal SJS, et al. Model to determine risk of pancreatic cancer in patients with New-Onset diabetes. *Gastroenterology*. 2018;155(3):730-39.
- [4] Kirkegaard J, Mortensen FV, Cronin-Fenton D. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:1366-72.
- [5] Hao L, Zeng XP, Xin L, et al. Incidence of and risk factors for pancreatic cancer in chronic pancreatitis: a cohort of 1656 patients. *Dig Liver Dis*. 2017;49:1249-56.
- [6] Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:252-61.
- [7] Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:111-9.
- [8] Soranna D, Scotti L, Zambon A, et al. Cancer risk associated with use of metformin and sulfonylurea in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Oncologist*. 2012;17:813-22.
- [9] Mayerle J, Kalthoff H, Reszka R, et al. Metabolic biomarker signature to differentiate pancreatic ductal adenocarcinoma from chronic pancreatitis. *Gut*. 2018;67:128-37.
- [10] Kromrey ML, Bulow R, Hubner J, et al. Prospective study on the incidence, prevalence and 5-year pancreatic-related mortality of pancreatic cysts in a population-based study. *Gut* 2018; 67:138-45.
- [11] European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut*. 2018;67(5):789-804. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316027.
- [12] Tanaka M, Fernandez-Del Castillo C, Kamisawa T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatol*. 2017;17(5):738-53.
- [13] Pergolini I, Sahora K, Ferrone CR, et al. Long-term risk of pancreatic malignancy in patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm in a referral center. *Gastroenterology*. 2017;153:1284-94.e1.
- [14] Mukewar S, de Pretis N, Aryal-Khanal A, et al. Fukuoka criteria accurately predict risk for adverse outcomes during follow-up of pancreatic cysts presumed to be intraductal papillary mucinous neoplasms. *Gut*. 2017;66(10):1811-7.

9.9 Adipositas und metabolisches Syndrom

Caroline S. Stokes, Pia van Leeuwen

Die S3-Leitlinien zur „Prävention und Therapie der Adipositas“ definiert Adipositas als eine über das Normalmaß hinausgehende Vermehrung des Körperfetts [1]. Eine Klassifikation der Adipositas (d. h. erhöhter Körperfettanteil) wird über den Body Mass Index (BMI [$\text{BMI} = \text{Körpergewicht} / \text{Körpergröße}^2 \text{ (kg/m}^2\text{)}$]) bei Erwachsenen erreicht. BMI-Werte zwischen 25 und 29,9 kg/m² zeigen Übergewicht, $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ Adipositas an. Der BMI gibt jedoch keine Informationen über die Körperzusammensetzung oder die Fettverteilung im Körper. Viszerales Fett ist mit einem besonders hohen Risiko für metabolische Krankheiten verbunden. Der Taillenumfang ist ein Indikator des viszeralen Fetts. Eine abdominelle Adipositas liegt bei einem Taillenumfang von $\geq 102 \text{ cm}$ bei Männern bzw. bei $\geq 88 \text{ cm}$ bei Frauen vor [1].

Adipositas erhöht das Risiko für viele Folgekrankheiten, unter anderem Diabetes mellitus Typ 2, Herz-Kreislauf-Krankheiten, Fettleber und Krebs [2,3]. Abdominelle Adipositas sowie Hypertonie, Dyslipidämie und Glukoseintoleranz sind Komponenten des metabolischen Syndroms (MetS), die ein 2- bis 3-fach höheres Risiko für Herz-Kreislauf-Krankheiten und Diabetes mellitus Typ 2 zeigen. Zudem weisen ungefähr 70 % der Fälle mit MetS eine nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD; non-alcoholic fatty liver disease) auf, was als hepatische Manifestation des MetS anzusehen ist [4,5].

Hanefeld und Leonhardt haben den Begriff MetS 1981 erstmals in Deutschland verwendet, der international auch als Insulinresistenz-Syndrom oder Syndrome X bezeichnet wird [6]. Es gibt verschiedene Definitionen für die Klassifizierung des MetS. Laut der International Diabetes Federation (IDF) ist das MetS wie folgt definiert: erhöhter Taillenumfang, was einer abdominellen Adipositas entspricht, und zusätzlich zwei der folgenden Kriterien: arterielle Hypertonie ($\geq 130/85$ oder blutdrucksenkende Therapie), erhöhte Serum-Triglyzeride-Konzentration ($\geq 150 \text{ mg/dl}$), Nüchternglukose ($\geq 100 \text{ mg/dl}$ oder manifester Diabetes mellitus Typ 2) und/oder reduziertes Serum-HDL-Cholesterin ($\leq 40 \text{ mg/dl}$ bei Männern bzw. $\leq 50 \text{ mg/dl}$ bei Frauen). Alternativ basiert das MetS laut der WHO auf einer Störung des Kohlenhydratstoffwechsels in Verbindung mit mindestens zwei der folgenden Kriterien: arterielle Hypertonie ($\geq 140/90 \text{ mmHg}$ oder blutdrucksenkende Therapie), erhöhte Serum-Triglyzeride-Konzentration ($\geq 150 \text{ mg/dl}$), reduziertes Serum-HDL-Cholesterin ($\leq 35 \text{ mg/dl}$ bei Männern bzw. $\leq 39 \text{ mg/dl}$ bei Frauen), Adipositas ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ und/oder Waist-to-Hip-Ratio (WHR) $\geq 0,90$ bei Männern bzw. $\geq 0,85$ bei Frauen) und Albuminurie.

Um die Unterschiede zwischen existierenden Leitlinien zu harmonisieren, haben verschiedene Organisationen, wie die IDF, das National Heart, Lung und Blood Institute (NHLBI) und die American Health Association (AHA), eine gemeinsame Definition des MetS vorgeschlagen (Tab. 9.4) [4], in der mindestens drei von fünf Risikofaktoren abnormale Werte für die Diagnose des MetS haben müssen. Zudem werden

für alle Risikofaktoren gemeinsame Grenzwerte definiert, mit Ausnahme des Taillenumfangs, für den nationale oder regionale Grenzwerte gelten.

Tab. 9.4: Harmonisierte Definition des metabolischen Syndroms [4].

Risikofaktoren	Gemeinsame Definition: IDF, AHA, NHLBI, WHF, IAS, IASO
mindestens drei der fünf Risikofaktoren	
abdominelle Adipositas	bevölkerungs- und länderspezifische Definitionen*
Triglyzeride	≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l) oder medikamentöse Behandlung
HDL-Cholesterin	Männer < 40 mg/dl (1,0 mmol/l)/Frauen < 50 mg/dl (1,3 mmol/l) oder medikamentöse Behandlung
Blutdruck	systolisch 130 mmHg und/oder diastolisch 85 mmHg oder medikamentöse Behandlung
Nüchtern glukose	≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) oder medikamentöse Behandlung

* Bis mehr Daten verfügbar sind, wird empfohlen, die IDF-Grenzwerte für Nicht-Europäer und entweder die IDF- oder AHA/NHLBI-Grenzwerte für Menschen europäischer Herkunft zu verwenden. Abkürzungen: IDF, International Diabetes Federation; NHLBI, National Heart, Lung and Blood Institute; AHA, American Heart Association; WHF, World Heart Federation; IAS, International Atherosclerosis Society; IASO International Association for the Study of Obesity

In Deutschland sind 67,1 % der Männer und 53,0 % der Frauen übergewichtig, 23,3 % bzw. 23,9 % sind adipös [7]. Zudem leidet fast ein Viertel der Erwachsenen an einem MetS, wobei Unterschiede zwischen den Regionen bestehen [8]. Sowohl die Prävalenz der Adipositas als auch des MetS steigen zunehmend an. Zu den Übergewichtigen zählen weltweit mittlerweile 1,9 Milliarden Menschen. Die Zahl der Adipösen liegt bei 650 Millionen (Stand 2016). Im Vergleich zum Jahr 1975 sind diese Zahlen um ein Dreifaches gestiegen [9].

Bluthochdruck, Rauchen, ein hoher Blutzucker sowie ein hoher Body-Mass-Index (BMI) machen im Jahr 2017 mit 28,8 Mio. (51,5 %) etwa die Hälfte aller weltweiten Todesfälle aus und zählen zu den vier häufigsten Risikofaktoren. Mit 10,4 Mio. Todesfällen pro Jahr stellt Bluthochdruck den häufigsten Risikofaktor dar. Rauchen nimmt mit 7,1 Mio. Todesfällen pro Jahr den zweiten Platz, ein hoher Nüchtern-Blutzuckerwert mit 6,5 Mio. den dritten Platz und ein hoher BMI mit 4,7 Mio. den vierten Platz der häufigsten Risikofaktoren ein [10].

Durch Umwelt- und gesellschaftliche Veränderungen sowie durch die fehlende Unterstützung verschiedener Maßnahmen in den Bereichen der Umwelt und Infrastruktur, Lebensmittelverarbeitung- und Vermarktung sowie im Bereich der Gesundheit, kommt es zu Veränderungen der Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten

[9]. In Folge dessen hat sich der Lebensmittelkonsum in den letzten Jahrzehnten hin-gehend zu einer erhöhten Aufnahme von Nahrungsmitteln mit hoher Energiedichte und gezuckerten Getränken stark verändert [11]. Risikofaktoren umfassen ethnische Zugehörigkeit, Erkrankungen wie Diabetes und NAFLD sowie Umweltfaktoren.

Da Adipositas und MetS die Gesundheit stark beeinträchtigen können, aber re-versibel sind, sind auch neue Therapieoptionen als Präventionsmaßnahmen zu be-trachten. Eine Gewichtsstabilisierung in der Allgemeinbevölkerung ist dabei das Hauptziel. Eine Gewichtszunahme und ein erhöhter Taillenumfang sollten verhindert werden. Bei bestehendem Übergewicht oder Adipositas ist eine Gewichtsabnahme sinnvoll, auch wenn sie nur moderat ausfällt. Lebensstilfaktoren spielen dabei eine wichtige Rolle, um das Körpergewicht im Normalbereich zu halten und auch davon unabhängig, das Risiko für das MetS zu reduzieren (Abb. 9.6) [1]. Dies zeigt auch die aktuelle Studie von König et al. [12]. Das Risiko an Diabetes mellitus Typ 2 oder am metabolischen Syndrom zu erkranken, kann bei fettleibigen Patienten und Patienten mit einem Prädiabetes durch intensive und multidisziplinäre Lebensstilinterventio-nen gesenkt werden [12].

Zu den positiven Lebensstilfaktoren gehören regelmäßige körperliche Aktivität sowie eine ausgewogene Ernährung [1]. Die neue Amerikanische Leitlinie „Physical Activity Guidelines“ empfiehlt, dass Erwachsene ca. 150 bis 300 min/Woche mode-rate körperliche Aktivität oder 75 bis 150 min/Woche intensive körperliche Aktivität in ihren Alltag integrieren sollten. Wie neue Erkenntnisse zeigen, ist die körperliche Aktivität, wenn diese über mehrere Tage, oder auch an einem oder zwei Tagen in der Woche stattfindet, mit wichtigen positiven gesundheitlichen Wirkungen assoziiert. Das bedeutet, dass es Flexibilität bei der Verteilung der Aktivitäten gibt. Zudem ge-ben die Leitlinien an, dass ein Anstieg von keiner bis geringer körperlicher Aktivität erhebliche gesundheitliche Vorteile mit sich bringt [13]. Eine ausgewogene Ernährung ist reich an komplexen Kohlenhydraten, wie z. B. frischem Obst, Gemüse und Voll-kornprodukten, und arm an tierischen Fetten und leicht resorbierbaren Kohlenhy-draten [14]. Eine mediterrane Ernährung wird allgemein als positiv angesehen [1]. Der

Abb. 9.6: Lebensstil-
Präventionsfaktoren
[1,11,13–15].

Konsum zuckergesüßter Getränke scheint mit MetS assoziiert zu sein und sollte daher vermieden werden. Zudem wurde berichtet, dass mehrfach ungesättigte Fettsäuren das MetS-Risiko senken können. Vermeidung oder zumindest Einschränkung des Alkoholkonsums werden besonders empfohlen. Zudem wurde kürzlich berichtet, dass genetische Varianten ebenfalls das Ansprechen auf lebensstilbedingte Veränderungen beeinflussen [15]. Nikotinkarenz ist ebenso wichtig, da Rauchen zur Entwicklung des MetS beiträgt. Darüber hinaus ergeben sich zusätzliche Vorteile für die nachfolgende Generation, da raucherbedingte epigenetische Modifikationen mit Adipositas assoziiert sind. In spezifischen Fällen können Medikamente gegen Adipositas, wie PPAR-, GLP-1R-Agonisten und SGLT-2, ebenfalls für die Prävention des MetS verwendet werden, zudem wurden hier hepatoprotektive Effekte beschrieben [16–19].

Literatur

- [1] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF Online). Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V., Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) e.V., Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) e.V. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“. 2014, Registernummer 050–001.
- [2] Abdullah A, Peeters A, de Courten M, Stoelwinder J. The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;89:309-19.
- [3] Emerging Risk Factors Collaboration, Wormser D, Kaptoge S, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet.* 2011;377(9771):1085-95.
- [4] Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome. *Circulation.* 2009;120(16):1640-5.
- [5] European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388-402.
- [6] Hanefeld M, Leondhardt W. Das metabolische Syndrom. *Dt Gesundheitswesen.* 1981;36:545-61.
- [7] Mensink GBM, Schienkiewitz A, Haftenberger M, et al. Übergewicht und Adipositas in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) Bundesgesundheitsbl. 2013;56:786-94.
- [8] Schipf S, Alte D, Völzke H, et al. Prävalenz des Metabolischen Syndroms in Deutschland: Ergebnisse der Study of Health in Pomerania (SHIP). *Diabetologie und Stoffwechsel.* 2010;5:161-8.
- [9] WHO. Obesity and overweight 2018. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Zugriff: 06.02.2019.
- [10] Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1923-94.
- [11] Hill JO, Galloway JM, Goley A, et al. Scientific statement: socioecological determinants of pre-diabetes and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(8):2430-9.

- [12] König D, Hörmann J, Predel HG, Berg A. A 12-month lifestyle intervention program improves body composition and reduces the prevalence of prediabetes in obese patients. *Obes Facts*. 2018;11:393-9.
- [13] Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, et al. The physical activity guidelines for Americans. *JAMA*. 2018;320(19):2020-8.
- [14] Van Wormer JJ, Boucher JL, Sidebottom AC, Sillah A, Knickelbine T. Lifestyle changes and prevention of metabolic syndrome in the heart of New Ulm project. *Prev Med Rep*. 2017;6:242-5.
- [15] Fenwick PH, Jeejeebhoy K, Dhaliwal R, et al. Lifestyle genomics and the metabolic syndrome: a review of genetic variants that influence response to diet and exercise interventions. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018;1-12. doi: 10.1080/10408398.2018.1437022.
- [16] Gross B, Pawlak M, Lefebvre P, Staels B. PPARs in obesity-induced T2DM, dyslipidaemia and NAFLD. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(1):36-49.
- [17] Andersen A, Lund A, Knop FK, Vilsbøll T. Glucagon-like peptide 1 in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(7):390-403.
- [18] Monami M, Liistro F, Scatena A, Nreu B, Mannucci E. Short and medium-term efficacy of sodium glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(5):1213-22.
- [19] Pereira MJ, Eriksson JW. Emerging role of SGLT-2 inhibitors for the treatment of obesity. *Drugs*. 2019;79(3):219-230. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-1057-0>. Zugriff: 07.02.2019.

9.10 Angeborene Stoffwechselkrankheiten

Stephan vom Dahl, Dieter Häussinger

Zu den Stoffwechselkrankheiten zählen im engeren Sinne die monogenetischen Defekte des Stoffwechsels, die „inborn errors of metabolism, IEM“: Hierzu zählen die in Tab. 9.5 alphabetisch aufgelisteten Stoffwechselstörungen. Die Zahl der Patienten im deutschen Sprachraum liegt bei ca. 50.000 [14]. Während Erkennung und Behandlung von Stoffwechselkrankheiten bis vor einigen Jahren noch als Domäne der Pädiater galten, hat sich dieses grundlegend geändert. Die Lebenserwartung von Patienten mit IEM hat sich in den letzten Jahrzehnten, nicht zuletzt durch das erfolgreiche Neugeborenen-Screening, das neben dem adrenogenitalen Syndrom, der Mukoviszidose sowie der Hypothyreose dreizehn monogenetische Stoffwechseldefekte umfasst, verbessert [1,2] (Tab. 9.6). Der folgende Zukunftsausblick behandelt die internistischen Besonderheiten, Versorgungsstrukturen und Transition sowie die Bedeutung der Gastroenterologie für dieses Gebiet.

Tab. 9.5: Geschätzte Anzahl diagnostizierter erwachsener Patienten mit monogenetischen Stoffwechseldefekten im deutschen Sprachraum, modifiziert nach [14]. Die Zahlen beruhen auf Schätzungen der Autoren der o. g. Publikation. Die Schätzungen haben mit der Dunkelziffer aufgrund von epidemiologischen Kennzahlen und populationsgenetischen Voraussagen nichts zu tun. Erkrankungen, die sich immer im Säuglings- oder frühen Kindesalter manifestieren, stehen solchen, die sich vor allem während Adoleszenz und Erwachsenenalter manifestieren können, gegenüber. Erstere erfordern eine geregelte Transition. Abkürzungen: MCAD, Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase.

	Geschätzte Zahl erwachsener Patienten in Deutschland, Österreich und der Schweiz	Erstmanifestation meist im Säuglings- oder frühen Kindesalter, Transition erforderlich	Erstmanifestation meist im Erwachsenenalter, keine Transition erforderlich
Ahornsirupkrankheit	100	X	
Alkaptonurie	50		X
Alpha ₁ -Antitrypsinmangel	8.000		X
Biotinidasemangel	75	X	
Carnitin-Palmitoyltransferase-II-Mangel	200		X
Cholestase-Syndrome	500		X
Cholesterinesterspeicherkrankheit	20		X
Congenital-Disorders-Of-Glycosylation (CDG)-Krankheiten	50	X	
Fabry-Krankheit	700		X
Fettsäureoxidationsstörungen (langkettige)	500	X	
Fruktoseintoleranz, hereditäre	1.700	X	
Galaktosämie	300	X	
Gallensäuresynthesestörungen	20		X
Gaucher-Krankheit	400		X
Glutarazidurie Typ I	25	X	
Glykogenose des Muskels, Typ V, Mc-Ardle-Krankheit	300		
Glykogenose der Leber Typ Ia, b	200	X	
Hämochromatose, primäre	6.000		X
Harnstoffzyklusdefekte	150	X	
Homozystinurie	100	X	

Tab. 9.5: (fortgesetzt) Geschätzte Anzahl diagnostizierter erwachsener Patienten mit monogenetischen Stoffwechseldefekten im deutschen Sprachraum, modifiziert nach [14]. Die Zahlen beruhen auf Schätzungen der Autoren der o. g. Publikation. Die Schätzungen haben mit der Dunkelziffer aufgrund von epidemiologischen Kennzahlen und populationsgenetischen Voraussagen nichts zu tun. Erkrankungen, die sich immer im Säuglings- oder frühen Kindesalter manifestieren, stehen solchen, die sich vor allem während Adoleszenz und Erwachsenenalter manifestieren können, gegenüber. Erstere erfordern eine geregelte Transition. Abkürzungen: MCAD, Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase.

	Geschätzte Zahl erwachsener Patienten in Deutschland, Österreich und der Schweiz	Erstmanifestation meist im Säuglings- oder frühen Kindesalter, Transition erforderlich	Erstmanifestation meist im Erwachsenenalter, keine Transition erforderlich
Hyperoxalurien	75	X	
Hyperphenylalaninämie/-Phenylketonurie	6.000	X	
Isovalerialanazidämie	75	X	
MCAD-Mangel	250	X	
Mitochondriopathien	6.500		X
Mukopolysaccharidosen	350	X	
Peroxisomale Krankheiten	1.000		X
Phenylketonurie, Schwangerschaft	50/Jahr	X	
Pompe-Krankheit	150		X
Porphyrien, akute	1.500		X
Porphyrien, chronische	6.000		X
Propionazidämie, Methylmalonazidurie	100	X	
Tetrahydrobiopterinmangelkrankheiten	50	X	
Tyrosinämie, hereditäre, Typ I	25	X	
Wilson-Krankheit	1.000		X
Zerebrotendinöse Xanthomatose	20		X
Zystinose	50	X	
Summe	Ca. 45.000		

Tab. 9.6: Die dreizehn Stoffwechselkrankheiten („Inborn Errors of Metabolism“) des Neugeborenen-Screenings (NGS). Quantitativ sind die endokrinen Störungen der kongenitalen Hypothyreose (Prävalenz bei Neugeborenen 1/3.000) und des adrenogenitalen Syndroms (AGS, 1/10.000) sowie die vorwiegend pulmonal manifestierende zystische Fibrose (CF, Inzidenz ca. 1/3.300) die wichtigsten Krankheiten des NGS. Darüber hinaus sind ausschließlich Stoffwechselkrankheiten im Neugeborenen-Screening enthalten. Allein sechs der dreizehn Stoffwechselkrankheiten gehören zu den Fettsäureoxidationsstörungen. Der geschätzte Zuwachs an erwachsenen Patienten pro Jahr bezieht sich auf ca. 1.000.000 Geburten pro Jahr im deutschen Sprachraum und die Tatsache, dass bei korrekter Therapie eine annähernd normale Lebenserwartung erreicht werden können. Abkürzungen: MCAD: Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase; LCHAD: Long-Chain-3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase; VLCAD: Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase; CPT-I: Carnitin-Palmitoyltransferase-I; CPT-II: Carnitin-Palmitoyltransferase-II; CACT: Carnitin-Acylcarnitin-Translokase.

Name	Prävalenz bei Neugeborenen	Zuwachs erwachsener Patienten pro Jahr
Phenylketonurie bzw. Hyperphenylalaninämie	1/7.000–1/10.000	100
Ahornsirupkrankheit	1/150.000	7
Isovalerialanazidämie	1/75.000	13
Glutarazidurie Typ I	1/80.000	12
Biotinidase-Mangel	1/60.000	16
Galaktosämie	1/40.000	25
MCAD-Mangel	1/11.500	87
LCHAD-Mangel	1/200.000	5
VLCAD-Mangel	1/100.000	10
CPT-I-Mangel	1/200.000	5
CPT-II-Mangel	1/500.000	2
CACT-Mangel	1/500.000	2
Tyrosinämie Typ I	1/2.000.000	1
Summe	-	285

Internistische Besonderheiten

Eine Übersicht über die ungefähre Anzahl diagnostizierter erwachsener Patienten im deutschen Sprachraum mit angeborenen Stoffwechselkrankheiten gibt Tab. 9.5. Die Defekte unterscheiden sich u. a. in folgenden Aspekten:

- Manifestationsalter und Notwendigkeit der Transition
- Notfallpotenzial
- Schwangerschaftsmanagement
- Art der Therapie

Hierbei wird zwischen Krankheiten, die fast ausschließlich im Neugeborenen- oder Kindesalter diagnostiziert werden, und solchen, die sich erst im z. T. fortgeschrittenen Erwachsenenalter manifestieren können, unterschieden. Für die Krankheiten, die sich im Kindesalter manifestieren, besteht die Notwendigkeit eines geregelten Übergangs in die Erwachsenenmedizin, sobald die Jugendlichen das 18. Lebensjahr vollendet haben („Transition“). Transfer bezeichnet den konkreten Zeitpunkt des Übergangs aus pädiatrischer in die Betreuung durch die Erwachsenenmedizin.

Einige dieser Krankheiten führen unerkannt bzw. unbehandelt zum Tode, v. a. in katabolen Situationen, und erfordern eine z. T. lebenslange Adaptation an eine besondere Diät. Notfallsituationen betreffen v. a. die metabolischen Entgleisungen bei Ahornsirupkrankheit, und bei Organoazidopathien (Propionazidämie, Methylmalonazidurie, Glutarazidurie, Isovalerianazidämie), die Schwangerschaft von Müttern mit bekannter Phenylketonurie, die hyperammonämischen Entgleisungen bei Patienten mit Harnstoffzyklusdefekten [3] sowie die akuten Porphyrrien. Patienten mit hepatischen Glykogenosen müssen lebenslang vor Hypoglykämien geschützt werden. Patienten mit diesen Krankheiten benötigen einen Notfallausweis.

Fast regelhaft liegt eine besondere klinische Situation vor, wenn bei einer Patientin mit einer bekannten angeborenen Stoffwechselstörung eine Schwangerschaft vorliegt und das werdende Kind mit der metabolischen Besonderheit der Mutter konfrontiert wird. Während z. B. bei bekannter PKU die Mutter problemlos Phenylalaninkonzentrationen von $> 1000 \mu\text{mol/l}$ toleriert, führt diese Phenylalaninbelastung beim Kind regelhaft zum intrauterinen Fruchttod, Frühabort oder zu einer schwersten Embryopathie mit Herzfehlern und Debilität [4,5]. Ziel der Phenylalaninkonzentration der Mutter ist $< 240 \mu\text{mol/l}$, und zwar präkonzeptionell [6]. Ähnliche Auflagen gelten, in unterschiedlichem Maße, für viele dieser metabolischen Defekte. Während bei bestimmten Störungen strikt von einer Schwangerschaft abgeraten werden muss (so z. B. bei fast allen Harnstoffzyklusdefekten), wird, bei entsprechender intensiver Betreuung, so bei der PKU, eine Schwangerschaft einen völlig komplikationslosen Verlauf für Mutter und Kind nehmen [7].

Die allgemeinen Prinzipien der Therapie von Stoffwechseldefekten umfassen a) die Vermeidung der Akkumulation von schädigenden Metaboliten (Bsp. Phenylalanin bei Phenylketonurie, PKU) durch entsprechende Diäten, b) die Induktion von alternativen Abbauwegen der schädigenden Metabolite (Bsp. Natriumbenzoat bei Harnstoffzyklusdefekten), c) die Supplementation fehlender Intermediärmetabolite (Bsp. Glukose bei den hepatischen Glykogenosen), d) die Augmentation von Enzymaktivitäten durch Chaperone, Vitamine und Koenzyme (Bsp. Vitamin B₆ bei Homocystinurie) sowie e) die Supplementation von fehlenden Enzymen durch Enzyersatzpräparate (Bsp. Imiglucerase/Velaglucerase bei M. Gaucher). Diäten müssen lebenslang durchgeführt werden. Ein Mangel an Aminosäuren durch Reduktion der natürlichen Eiweißzufuhr bei Aminoacidopathien muss durch entsprechende Aminosäuremischungen ausgeglichen werden.

Versorgungsstrukturen und Transition

Für Patienten mit angeborenen Stoffwechselkrankheiten existieren oft keine ausgewiesenen Versorgungsstrukturen im Erwachsenenalter; z. T. richten sich die betreuenden Einheiten nach dem jeweiligen pathophysiologischen Hauptmanifestationsort. So werden z. B. Patienten mit Alpha₁-Antitrypsin-Mangel häufig von spezialisierten Pneumologen betreut, während z. B. Patienten mit Mitochondriopathien oft durch Neurologen und Patienten mit chronischen (kutanen) Porphyrinen in der Regel durch Dermatologen betreut werden.

Für diejenigen Krankheiten, deren Manifestationen sehr heterogen und variabel ausfallen können, existieren derzeit noch keine festen Ansprechpartner in der Erwachsenenmedizin. Zwei große Zentren in dieser Hinsicht, Düsseldorf und Berlin, betreuen derzeit etwa 1.300 dieser Patienten, hier existieren auch strukturierte Transitionssprechstunden. Der tatsächliche Bedarf ist um ein Vielfaches höher. Nicht wenige dieser Zentren für angeborene Stoffwechselkrankheiten bei Erwachsenen werden von Gastroenterologen geleitet. Für Patienten mit schweren körperlichen oder geistigen Einschränkungen bzw. Behinderungen will der Gesetzgeber mit den MZEB (Medizinische Zentren für Erwachsene mit Behinderungen) neue Möglichkeiten schaffen, ähnlich den Sozialpädiatrischen Zentren der Pädiatrie [8]. Etwa ein Viertel der Patienten mit den in Tab. 9.5 gelisteten Krankheiten weist entsprechende Kriterien auf, sodass eine multidisziplinäre Versorgung in einem entsprechend spezialisierten Team angestrebt wird. Ein erheblicher Teil der Patienten mit IEM kommt allerdings mit halb- bis jährlichen Vorstellungen im Stoffwechselzentrum aus bzw. benötigt keine regelhafte Überwachung, so z. B. Patienten mit der hereditären Fruktoseintoleranz.

Transition bezeichnet den geregelten Übergang vom Adoleszentenalter in die Erwachsenenmedizin, mit der Übertragung der Verantwortung vom Eltern-Kind-Team auf den betroffenen, volljährigen Patienten. In streng selektierten Kollektiven kann die Transition wissenschaftlich nachvollziehbar erfolgreich sein [9].

Es ist allerdings davon auszugehen, dass der Transfer aus der Kinderklinik derzeit oft ins Leere geht und die ehemals Heranwachsenden mit Stoffwechselstörungen nach Wohnungs- und/ oder Ortswechsel, z. B. im Rahmen einer Ausbildung, vor Ort oder in erreichbarer Nähe keine geregelten Ansprechpartner haben. Obwohl die Ansprüche einer geregelten Transition im Bereich dieser Krankheiten z. T. vor Jahrzehnten formuliert wurden [10], werden die Auflagen für einen strukturierten Übergang vom Jugendlichen- ins Erwachsenenalter derzeit nur partiell umgesetzt.

Entwicklung der Inzidenz sowie Prävalenz von Stoffwechselkrankheiten

Die stärkere Inanspruchnahme der genetischen Beratung, die Verbesserung der vorgeburtlichen Diagnostik, die abnehmenden Informationsbarrieren, die zunehmende Mobilität von Eltern sowie die Kommerzialisierung der Prä- und Perinatalmedizin sind Fakten, die die Inzidenz von angeborenen Stoffwechselkrankheiten auf Dauer beeinflussen werden. So ist es bei Eltern aus Indexfamilien, z. B. mit M. Gaucher

oder anderen lysosomalen Stoffwechselkrankheiten, inzwischen möglich, aus der im mütterlichen Blut zirkulierenden fetalen, zellfreien DNA zuverlässig vor Ablauf der 20. Schwangerschaftswoche den kindlichen Haplotyp zu bestimmen [11]. Auch muss damit gerechnet werden, dass in nicht allzu weiter Zukunft in Indexfamilien die vorgeburtliche Korrektur von genetischen Defekten, immer im Rahmen der jeweiligen nationalen gesetzlichen Auflagen, angeboten werden wird.

Durch das immer differenziertere Neugeborenen-Screening, die effektiveren Therapien, die immer ausgefeiltere klinische Diagnostik sowie die hoffentlich durchgreifenden Bemühungen um eine adäquate Abbildung der Versorgung dieser Störungen im klinischen Alltag verbessert sich die Lebenserwartung dieser Patienten stetig, sodass die Gesamtzahl der Patienten mit diesen Störungen auf Dauer weiter langsam ansteigen wird. Aus dem Neugeborenen-Screening ist jährlich mit ca. 300 Patienten mit Stoffwechseldefekten zu rechnen, die erwachsen werden (Tab. 9.6).

Da die Defekte lebenslang bestehen, muss auch eine entsprechende Versorgung angeboten werden. Es ist zu hoffen, dass die Bemühungen des Nationalen Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE, www.namse.org) auch die Perspektiven von Patienten mit Stoffwechselkrankheiten verbessern werden.

Prävention von Stoffwechselkrankheiten

Genetisch bedingten Stoffwechselkrankheiten kann per se nur unzureichend vorgebeugt werden. Sie sind selten und werden i. d. R. rezessiv vererbt. Gezielte Ansätze zur Verhinderung von Stoffwechselkrankheiten sind derzeit auf Indexfamilien mit bereits gesicherten Krankheitsfällen und geschlossene Populationen mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für IEM (sog. endogame Populationen) ausgerichtet.

Prävention der Inzidenz

Patienten aus Indexfamilien mit Erkrankten sollten eine genetische Beratung sowie bei weiteren Nachkommen eine aussagefähige vorgeburtliche Diagnostik (s. o.) angeboten werden. Von ärztlicher Seite ist darauf zu achten, dass hierbei die Auflagen des Gendiagnostikgesetzes (Dokumentation, Einwilligung, Qualifikation des Arztes, präventive Beratung nur durch Humangenetiker) umgesetzt werden. Ethische und religiöse Aspekte bezüglich der Pränataldiagnostik sollten sorgfältig in die Entscheidungen einbezogen werden, es ist aber auch zu erwarten, dass im Zuge der steigenden Mobilität betroffene Familien auch Rat außerhalb Deutschlands suchen werden. Wissenschaftlich begründete Beratungsangebote sind daher obligat.

Bezüglich der Inzidenz von Stoffwechselkrankheiten in konsanguinen Familienkonstellationen sind Beratungs- und Aufklärungsangebote, die die Betroffenen intellektuell „mitnehmen“, wichtig. Es wird allerdings skeptisch beurteilt, ob solche Ansätze greifen, wenn z. T. jahrtausendalte kulturelle Gewohnheiten (z. B. Cousinen-Ehe) zur Disposition stehen.

Ein wirksames Beispiel für ein präventives Beratungsprogramm außerhalb der Pränataldiagnostik bei hoher Heterozygotenfrequenz ist das Programm „Dor Yeshorim“ in Israel [12]. Orthodoxe Juden, die oft eine Pränataldiagnostik ablehnen und ein hohes Heterozygotenrisiko für seltene, z. T. sehr schwer verlaufende Stoffwechselkrankheiten aufweisen, können sich vor einer geplanten Heirat freiwillig untersuchen lassen. Derzeit umfassen die hierbei angebotenen genetischen Tests die Untersuchung auf Tay-Sachs-Krankheit, familiäre Dysautonomie, Mukoviszidose, Morbus Canavan, Glykogenose Typ 1, Fanconi-Anämie Typ C, Bloom-Syndrom, Niemann-Pick-Krankheit Typ A/B, Mukopolidose Typ IV sowie – auf Wunsch – M. Gaucher. Die Teilnehmer erhalten eine Identifikationsnummer, aber kein Testergebnis. Durch die Anonymität des Verfahrens soll eine Stigmatisierung der jeweiligen Person und ihrer Familie vermieden werden. Vor einer geplanten Eheschließung werden die Ergebnisse durch eine dritte Person abgeglichen und die potenziellen Eheleute vor der endgültigen Entscheidung beraten. Zeigen beide Partner Heterozygotie für einen der untersuchten Defekte, wird von einer Verbindung abgeraten.

Prävention der Diagnoseverzögerung

Eine konsequente Ausweitung des Neugeborenen-Screenings (NGS) ist wahrscheinlich. Hiervon werden die frühmanifestierenden, behandelbaren Stoffwechseldefekte (s. o.) profitieren. Diese stellen bereits über 70 % aller Krankheiten im NGS. Bei therapierbaren Stoffwechseldefekten ist daher mit einer früheren Diagnosestellung zu rechnen. Bei z. T. abortiv verlaufenden oder spätmanifestierenden Stoffwechselkrankheiten ist das Neugeborenen-Screening keine Option. Bei M. Gaucher, einer lysosomalen Speicherkrankheit, liegt zwischen der Diagnosestellung und den ersten Symptomen oft ein Zeitraum von sieben bis zehn Jahren. Eine Verankerung der seltenen Krankheiten im Lehrplan des Medizinstudiums sowie Fort- und Weiterbildungsangebote auf dem Gebiet der seltenen Stoffwechselkrankheiten werden auf Dauer Erfolge zeigen.

Screening-Programme bei Indexsymptomen (z. B. idiopathische Splenomegalie bei M. Gaucher, Proteinurie bei M. Fabry) sind, wenn systematisch durchgeführt, erfolgreich, sodass die erwähnten Krankheiten früher diagnostiziert werden können. Der in der reformierten Mediziner Ausbildung postulierte induktive „Praxisbezug“ konzentriert sich in der Regel auf die Behandlung häufiger Erkrankungen. Die wissenschaftlich fundierte, auch Raritäten abdeckende, zu Unrecht kritisierte systematische theoriellastige Ausbildung der Vergangenheit ist im Hinblick auf die seltenen Stoffwechselkrankheiten vermutlich ergiebiger.

Prävention der Therapieverzögerung

Ist die Diagnose einmal gestellt, dauert es nicht selten jahrelang bis zur Einleitung einer wirksamen Therapie, selbst wenn klar begründete Therapieansätze zur Verfügung stehen. Die Anzahl von IEM, die spezifisch behandelbar sind, erweitert sich

kontinuierlich. Die Kenntnisse auf diesem Gebiet bezüglich der aktuellen Therapieoptionen müssen bei Ärztinnen und Ärzten kontinuierlich erweitert werden, auch durch die o. g. Maßnahmen bez. des Medizinstudiums sowie Aus-, Fort- und Weiterbildung. Durch die oft eindeutig definierten pathophysiologischen Grundlagen der Stoffwechseldefekte, das hohe Interesse der pharmazeutischen Industrie, neue therapeutische Methoden (z. B. Genom-Editierung) und die Orphan-Drug-Gesetzgebung sind weitere Verbesserungen in therapeutischer Hinsicht sehr wahrscheinlich. Das CRISPR/Cas9-System ermöglicht im Tierversuch die gezielte Korrektur von Gendefekten wie Ornithin-Transcarbamylase-Mangel, Tyrosinämie sowie einigen lysosomalen Speicherkrankheiten [13].

Es ist daher wahrscheinlich, dass ein Großteil der oben erwähnten Patienten (Tab. 9.5) auf Dauer wirksame Therapien erhalten wird. Da die Versorgung der Stoffwechseldefekte Spezialwissen erfordert, ist eine ausreichende wirtschaftliche Abbildung der spezialisierten Betreuung im ambulanten und stationären Vergütungssystem wichtig [14]. Hiervon sind wir derzeit noch weit entfernt. Möglicherweise zeigen die Bemühungen des NAMSE auf Dauer Erfolge. Die seltenen Krankheiten sind ein wichtiger Bestandteil der Forschungs-Agenda in den nächsten Jahren („Horizons 2020“), die Forschungsbemühungen auf dem Gebiet der inborn errors of metabolism (IEM) sind daher bereits seit vielen Jahren intensiviert worden.

Die Rolle der Gastroenterologie

Patienten mit angeborenen Stoffwechseldefekten stellen eine besondere Herausforderung für den klinisch tätigen Arzt dar und sind ideal für die traditionell stark biochemisch-pathophysiologisch ausgerichtete Gastroenterologie, die sich aus der Stoffwechselmedizin heraus entwickelt hat, geeignet. Stoffwechselkrankheiten sind biochemisch klar definierte Systemkrankheiten „par excellence“ und es wäre wünschenswert, wenn sich die Gastroenterologen der Bedürfnisse dieses besonderen und stetig wachsenden Krankengutes annehmen könnten, das Gebiet systematisch weiterentwickeln würden und diese Aufgabe nicht anderen internistischen Disziplinen überlassen würden.

Literatur

- [1] Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr.* 2017; 181S:S4-S15.e1.
- [2] Horster F, Kolker S, Loeber JG, et al. Newborn screening programmes in Europe, arguments and efforts regarding harmonisation: focus on organic acidurias. *JIMD Rep.* 2017;32:105-15.
- [3] Müller-Marbach AM, Keitel V, Göbel T, et al. Das klinische Spektrum von Harnstoffzyklusdefekten im Erwachsenenalter. *Z Gastroenterol.* 2011;49(12):1535-42.
- [4] Fisch RO, Burke B, Bass J, Ferrara TB, Mastri A. Maternal phenylketonuria-chronology of the detrimental effects on embryogenesis and fetal development: pathological report, survey, clinical application. *Pediatr Pathol.* 1986;5:449-61.

- [5] Lenke RR, Levy HL. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. *N Engl J Med.* 1980;303:1202-8.
- [6] van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:743-756.
- [7] Murphy E. Pregnancy in women with inherited metabolic disease. *Obstet Med.* 2015;8:61-7.
- [8] Schülle M, Hornberg C. Barrieren der Barrierefreiheit in der medizinischen Versorgung. Fördernde und hemmende Faktoren bei der Etablierung medizinischer Zentren für Erwachsene mit geistiger und Mehrfachbehinderung (MZEB). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2016;59(9):1117-24.
- [9] Mütze U, Roth A, Weigel JF, et al. Transition of young adults with phenylketonuria from pediatric to adult care. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34:701-9.
- [10] MacDonald A, van Rijn M, Feillet F, et al. Adherence issues in inherited metabolic disorders treated by low natural protein diets. *Ann Nutr Metab.* 2012;61:289-95.
- [11] Zeevi DA, Altarescu G, Weinberg-Shukron A, et al. Proof-of-principle rapid noninvasive prenatal diagnosis of autosomal recessive founder mutations. *J Clin Invest.* 2015;125:3757-65.
- [12] Bach G, Zeigler M, Zlotogora J. Prevention of lysosomal storage disorders in Israel. *Mol Genet Metab.* 2007;90:353-7.
- [13] Schneller JL, Lee CM, Bao G, Venditti CP. Genome editing for inborn errors of metabolism: advancing towards the clinic. *BMC Med.* 2017;15:43-8.
- [14] vom Dahl S, Lammert F, Ullrich K, Wendel U. Vorwort: Zur Prävalenz diagnostizierter Patienten mit angeborenen Stoffwechselkrankheiten in Deutschland, Österreich und der Schweiz 2014. In: vom Dahl S, Lammert F, Ullrich K, Wendel U, (Hrsg.). *Angeborene Stoffwechselkrankheiten bei Erwachsenen.* Heidelberg: Springer; 2014.

9.11 Lebensführung und gastroenterologische Erkrankungen

Hans Scherübl, Helmut K. Seitz

Gastrointestinale Erkrankungen können durch verschiedene Lebensstilfaktoren beeinflusst werden. Hierzu zählen:

- Alkoholkonsum
- Rauchen
- Ernährung
- Bewegungsmangel

Alkohol

Akute Alkoholzufuhr in großen Mengen (binge drinking) kann zu einer schweren Gastritis führen mit Übelkeit, Erbrechen, dem Auftreten eines Boerhaave-Syndroms und oder Aspiration. Chronische Alkoholzufuhr ist ein Risikofaktor für folgende gastrointestinale Erkrankungen:

Gastrointestinale Karzinome: Zu den alkoholassoziierten Malignomen zählen Karzinome der Mundhöhle, des Pharynx, des Larynx, der Brust, des Ösophagus (Plattenepithelkarzinom), des Kolorektums und der Leber [1]. Es besteht eine Dosis-Wirkungs-

beziehung zwischen konsumierter Alkoholmenge und Krebsgefahr. Je mehr und je länger jemand trinkt, umso größer ist das Krebsrisiko. Nach neueren Daten gibt es keine klare Schwellendosis, da folgende Faktoren das Krebsrisiko modifizieren [2,3]:

- Rauchen (20 Zigaretten/d und 120 g Äthanol pro Tag erhöhen das Risiko eines Plattenepithelkarzinoms der Speiseröhre um den Faktor 100–150).
- Schlechte Mundhygiene (da Bakterien aus Äthanol Azetaldehyd produzieren).
- Genetik: Homozygotie für Alkohol-Dehydrogenase 1 C*1,1; Heterozygotie für Azetaldehyd-Dehydrogenase 2*1,2 und PNPLA3 (für HCC).
- Folsäuremangel bei kolorektalen Karzinomen.
- Zusätzliche Zufuhr von Vitamin A oder β -Carotin.
- Vorbestehende Erkrankungen mit erhöhtem Karzinompotenzial (GERD, CED, genetische Belastung mit kolorektalen Adenomen oder Karzinomen, Lebererkrankungen wie chronische Hepatitis B und C, Hämochromatose und NASH).

Entzündliche Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Hierzu zählen die Refluxösophagitis, Gastritis und Duodenitis einschl. Ulcera. Alkohol vermindert den Druck des unteren Ösophagussphinkters und stimuliert Magensäure, beides Faktoren, die zum Reflux führen. Hohe Mengen Alkohol begünstigen die Helicobacter-pylori-Infektion und führen aufgrund der Säurestimulation zu chronischer und akut zur hämorrhagischen Gastritis, die mit Ulcera ventriculi et duodeni einhergehen kann. Alkohol führt ebenfalls zur Schädigung der Zottenarchitektur im Duodenum, insbesondere akute Alkoholzufuhr mit hochkonzentrierten Alkoholika, was zu einer Laktoseintoleranz führt und bei Patienten mit einer Sprue zu einer Verschlechterung der Erkrankung.

Funktionelle Störungen des Gastrointestinaltrakts: Alkohol führt zu einer Motilitätsstörung des Gastrointestinaltrakts mit einer Hypermotilität, die eine Diarrhö verursachen kann.

Lebererkrankungen: Chronische Alkoholzufuhr in einer Dosis von mehr als 60 g/d beim Mann führt bei über 90 % zu einer alkoholischen Fettleber, allerdings nur bei einem geringeren Prozentsatz von ca. 30 % zu einer Steatohepatitis und nur in 10–20 % zu einer Leberzirrhose. Des Weiteren kann das klinische Syndrom einer alkoholischen Hepatitis mit Ikterus und Leberfunktionseinbuße und hoher Mortalität eintreten. (Starkes) Übergewicht und metabolisches Syndrom sind die häufigsten Ursachen für eine nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD). In diesem Zusammenhang wird auf das Kapitel 9.9 verwiesen. Lange Zeit galt, dass kleine Mengen Alkohol (20 g pro Tag) eine Verbesserung der peripheren Insulinresistenz verursachen und damit günstig auf eine nicht-alkoholische Fettlebererkrankung wirken. Bei der nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH) scheint dies nicht so zu sein. Eine retrospektive Studie zeigt deutlich, dass sogar moderater Alkoholkonsum ein erhöhtes Risiko für das hepatozelluläre Karzinom (HCC) bei NASH darstellt [4]. Die Empfehlungen gehen deswegen dahin, dass bei NASH Alkohol nicht empfohlen wird [5].

Pankreaserkrankungen: Chronischer Alkoholkonsum kann zu einer akuten Pankreatitis führen, die sich chronifizieren kann mit Verkalkungen, Pankreassteinen, Stenosen und Pseudozysten.

Empfehlungen zum Umgang mit Alkohol und entsprechende Grenzwerte gibt die Deutsche Hauptstelle für Suchterkrankungen (DHS) [6]. Übermäßigen Alkoholkonsum einzustellen wird jedem empfohlen und geht mit signifikanten Gesundheitsvorteilen einher [3,7].

Rauchen

Rauchen begünstigt das Auftreten folgender gastroenterologischer Erkrankungen [8]:

- Karzinome von Mundhöhle (Lippenkarzinome bei Pfeifenrauchern), Pharynx, Larynx, Speiseröhre, Magen, Leber, Pankreas, Dickdarm. Die Kombination aus Rauchen und Alkoholkonsum kann das Krebsrisiko (überadditiv) potenzieren [9].
- Morbus Crohn.
- Magensäurestimulation mit GERD und Verzögerung der Abheilung von Mukosaschäden in Magen und Darm.
- Das Rauchen von 20 Zigaretten pro Tag erhöht das Risiko der alkoholischen Leberzirrhose um den Faktor 3, während Kaffee oder Tee trinken einen dosisabhängigen protektiven Effekt hat.
- Rauchen ist ein unabhängiger Risikofaktor sowohl für die akute als auch für die chronische Pankreatitis.

Das Rauchen aufzugeben wird empfohlen und geht mit signifikanten Vorteilen für die Gesundheit einher; die Abstinenz führt zu einer Abnahme der (Gesamt-)Sterblichkeit.

Ernährung

Der regelmäßige Verzehr größerer Mengen an rotem Fleisch erhöht das Darmkrebsrisiko; dies gilt insbesondere für verarbeitetes rotes Fleisch [10]. Das Magenkrebsrisiko steigt mit hoher Salzzufuhr, dem Verzehr traditioneller, salzkonserverter Lebensmittel und verarbeitetem Fleisch sowie der Aufnahme von N-Nitrosoverbindungen in den Magen. N-Nitrosoverbindungen, hohe Salzzufuhr (und wenig Gemüse), Rauchen und Alkohol verursachen zusammen wahrscheinlich ein Drittel bis zur Hälfte aller Magenkarzinome. Hinsichtlich Lebensmittelunverträglichkeiten, Sprue, Fruktose- und Laktoseunverträglichkeit wird auf die jeweiligen spezifischen Kapitel verwiesen.

Adipositas und Krebs: Effektive gewichtsreduzierende Maßnahmen verringern die Krebssterblichkeit von adipösen Patienten um 30–60 %. So reduziert die bariatrische Chirurgie das Risiko, an Darmkrebs oder einem Pankreaskarzinom zu erkranken, um 40–55 %.

Bewegungsmangel

Menschen, die vier relevante Lebensstilfaktoren (nicht Rauchen, Body Mass Index (BMI) $< 30 \text{ kg/m}^2$, körperliche Bewegung von $> 3,5$ Stunden pro Woche, kluge Ernährung) beachten, haben ein um mindestens ein Drittel geringeres Krebsrisiko [11]. Insbesondere korreliert das Darmkrebsrisiko invers mit dem Ausmaß der körperlichen Bewegung [10]. Interessanterweise senkt ein gesunder Lebensstil selbst bei Patienten mit Darmkrebs im WHO-Stadium III das Sterberisiko um 42 % (in den ersten postoperativen Lebensjahren). Zur Bedeutung der körperlichen Aktivität und der Gewichtsreduktion für NASH und metabolisches Syndrom wird auf die jeweiligen Kapitel verwiesen.

Literatur

- [1] Baan R, Straif K, Grosse Y, et al. Carcinogenicity of alcoholic beverages. *The Lancet Oncology*. 2007;8:192-3.
- [2] Seitz HK. Alcohol consumption as a cause of cancer. *Addiction*. 2016;112(2):232-3.
- [3] Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, et al. Alcoholic liver disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):16. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18.
- [4] Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;51:1972-8.
- [5] Boyle M, Masson S, Anstee QM. The bidirectional impacts of alcohol consumption and the metabolic syndrome: cofactors for progressive fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018;68:251-67.
- [6] John U, Seitz HK. Alkoholumgang: Konsum bedeutet immer Risiko. *Dt. Ärzteblatt*. 2018;115(14):A640-4.
- [7] LoConte NK, Brewster AM, Kaur JS, Merrill JK, Alberg AJ. Alcohol and cancer: a statement of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2018;36:83-93.
- [8] Henley SJ, Thomas CC, Sharapova SR, et al. Vital signs: disparities in tobacco-related cancer incidence and mortality – United States, 2004–2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(44):1212-8.
- [9] Scherübl H, Cataldegirmen G, Eick J, et al. Field cancerisation of the upper aerodigestive tract: screening for second primary cancers of the oesophagus in cancer survivors. *EMJ Oncol*. 2015;3:21-8.
- [10] World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: AICR; 2007.
- [11] Steele CB, Thomas CC, Henley SJ, et al. Vital Signs: trends in incidence of cancers associated with overweight and obesity – United States, 2005-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66:1052.