

Überwachungsstrategien und Prävention

Prof. Dr. med. Rainer Porschen, Bremen

Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko eines Dickdarm- und Mastdarmkrebses nach langjährigem Verlauf behaftet. Während das Risiko einer Karzinomentstehung bei der Colitis/Ileocolitis Crohn (also einem Morbus Crohn mit Dickdarmbeteiligung) erhöht ist, aber größtmäßig nicht genau abgeschätzt werden kann, sind bei der Colitis ulcerosa verschiedene Risikofaktoren identifiziert worden. Einen dieser Faktoren stellt die Dauer der Colitis dar. Nach einer im Jahr 2001 veröffentlichten Analyse steigt das Krebsrisiko von 2,1 Prozent nach einer Erkrankungsdauer von 10 Jahren auf 18 Prozent nach einer Erkrankungsdauer von 30 Jahren an. Die Ausdehnung der Colitis ulcerosa, eine familiäre Darmkrebsbelastung und das Vorhandensein einer primär sklerosierende Cholangitis (PSC) stellen zusätzliche Risikofaktoren dar.

Die primär-sklerosierende Cholangitis stellt einen zusätzlichen Risikofaktor für die Entwicklung eines Darmkrebses bei Colitis ulcerosa dar

Die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist eine seltene Erkrankung, die durch eine

chronische Entzündung und vermehrte Bindegewebsneubildung (Fibrosierung) der kleinen und großen Gallenwege charakterisiert ist. Die Bindegewebsneubildung führt zu multiplen narbigen Einengungen der Gallenwege (Strikturen), die die Ursachen für eine Gallenwegsinfektion (Cholangitis) und für das Auftreten einer Gelbsucht (Ikterus) sein können. Die PSC kann letztendlich zur Entwicklung einer Leberzirrhose führen. Eine gefürchtete Komplikation ist die Entwicklung eines Krebses der Gallenwege, eines cholangiozellulären Karzinoms. Die Lebertransplantation stellt die einzige kausale Therapie für Patienten mit einer klinisch fortgeschrittenen PSC dar.

Warum eine PSC entsteht, ist momentan noch nicht genau geklärt. Es wird vermutet, dass eine vererbte Prädisposition zu veränderten Immunreaktionen auf toxische oder infektiöse auslösende Faktoren führt, die letztendlich in eine chronische Entzündung übergehen. 70–80 Prozent der Patienten mit einer PSC leiden an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung, davon mehr als 80 Prozent an einer Colitis ulcerosa und nur der Rest an einem Morbus Crohn. Umgekehrt wird eine PSC bei durchschnittlich 5 Prozent aller Colitis ulcerosa Patienten beobachtet. Es ist nicht ungewöhnlich, dass die Colitis ulcerosa bei

gleichzeitiger Gallenwegserkrankung milde verläuft. Häufig geht die Darmerkrankung der PSC voraus, berichtet wurde jedoch auch über ein primäres Auftreten der PSC und später sich entwickelnde Symptome einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung. Die Cholangitis verläuft unabhängig von der Aktivität der Colitis und wird durch eine Entfernung des Dickdarms (Kolektomie) nicht beeinflusst.

Verschiedene Autoren haben das Risiko der Entstehung einer Dysplasie (intraepitheliale Neoplasie, Veränderungen in der Gewebestruktur der Darmzellen, die als Krebsvorstufe angesehen werden können) oder eines Dickdarmkrebses (kolorektalen Karzinoms) bei gleichzeitigem Vorhandensein einer Colitis ulcerosa und einer PSC untersucht. Übereinstimmend wird festgehalten, dass die Kombination beider Erkrankungsbilder zu einem signifikant erhöhten Risiko führt, einen Darmkrebs zu entwickeln. Eine durchgeführte

Lebertransplantation scheint das Risiko nicht zu vermindern. Über die Ursache für das erhöhte Auftreten eines kolorektalen Karzinoms kann nur spekuliert werden. Möglicherweise spielt die erhöhte Konzentration sekundärer Gallensäuren im Stuhl bei Colitispatienten mit Dysplasie oder Karzinom eine verursachende Rolle.

Eine endoskopisch-bioptische Überwachung bei Patienten mit Colitis ulcerosa und primär-sklerosierender Cholangitis ist notwendig

Aus der Datenlage ergibt sich, dass eine endoskopische Überwachung nach den zur Zeit geltenden Richtlinien dringlich empfohlen werden muss, auch wenn der klinische Verlauf einer Colitis bisher „milde“ gewesen ist. Dies bedeutet, dass bei Patienten mit (sub-)totaler Colitis ulcerosa, die mehr als 8 Jahre

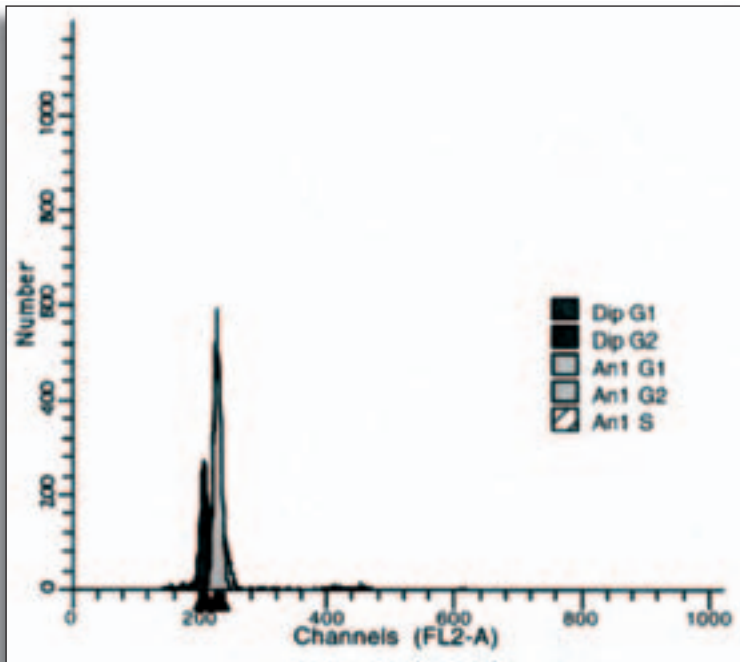


Abb. 1: Durchflusszytometrische Messung des DNA-Gehalts einer Darmbiopsie bei Colitis ulcerosa. Neben dem normalen kleineren, diploiden G1 Gipfel (dunkelgrau) findet sich rechts davon ein zweiter, aneuploider G1 Gipfel (hellgrau), der 15% mehr DNA-Gehalt pro Zelle besitzt.

besteht, oder bei linksseitiger Colitis ulcerosa, die mehr als 15 Jahre besteht, eine komplette Koloskopie mit multipler Gewebeprobeentnahme in jährlichem Abstand erfolgen sollte. Bei der überwiegenden Mehrzahl der PSC-Patienten liegt jedoch eine Pancolitis vor – und die Ausdehnung der Colitis beeinflusst das Darmkrebsrisiko ja auch signifikant. Wo verfügbar, kann neben der pathohistologischen Suche nach „Dysplasien“ auch die DNA-Durchflusszytometrie zusätzlich eingesetzt werden.

Der histologische Marker „Dysplasie“ wird benutzt, um Patienten mit einem erhöhten Krebsentartungsrisikos während der endoskopisch-biopsischen Überwachung zu identifizieren. Neben dem Marker „Dysplasie“ ist besonders die durchflusszytometrisch gemessene DNA-Aneuploidie zusätzlich geeignet, Risikopatienten frühzeitig und objektiv zu identifizieren. Die Durchflusszytometrie ist eine Methode, die die zuverlässige Messung des zellulären DNA-Gehalts von Darmbiopsien ermöglicht. Eine Zellpopulation mit einem normalen DNA-Gehalt pro Zelle wird als diploid bezeichnet, eine Population mit einem von der Norm abweichenden DNA-Gehalt als aneuploid (Abb. 1). Eine DNA-Aneuploidie gibt somit einen Hinweis auf eine numerische Chromosomenveränderung, einen frühen Marker eines sich später möglicherweise entwickelnden Darmkrebses. Nicht nur über ein erhöhtes Auftreten einer Dysplasie, sondern auch über ein vermehrtes Auftreten einer durchflusszytometrisch gemessenen DNA-Aneuploidie wird bei Patienten mit PSC und Colitis berichtet. Eine eigene Studie

Eine Liste der in diesem Beitrag verwendeten wissenschaftlichen Literatur kann bei der Redaktion des „Bauchredner“ angefordert werden. E-Mail: bauchredner@dccv.de. Über die Durchflusszytometrie informiert auch der Beitrag von Professor Porschen im BR 1/2000 mit dem Schwerpunktthema „Krebsvorsorge“.

hat dies bestätigt: eine DNA-Aneuploidie lag nur bei 14 von 120 Patienten mit einer Pancolitis (11,7 Prozent), aber bei 9 von 16 Patienten (56 Prozent) mit Pancolitis in Verbindung mit einer PSC vor.

Medikamentöse Prävention des Darmkrebses durch Ursodesoxycholsäure und Mesalazin

Zwei neuere Studien haben gezeigt, dass bei gleichzeitigem Bestehen von Colitis ulcerosa und PSC die Einnahme von Ursodesoxycholsäure zu einem verringerten Darmkrebsrisiko führen kann. Auch die Langzeittherapie mit Sulfasalazin/Mesalazin führt zu einer Reduktion des Darmkrebsrisikos. Dieser Sachverhalt sollte bei der Therapieentscheidung für die PSC und die Colitis ulcerosa berücksichtigt werden.



Prof. Dr. med. Rainer Porschen ist Chefarzt der Medizinischen Klinik des Klinikums Bremen Ost gGmbH. E-Mail: rainer.porschen@klinikum-bremen-ost.de