

Einzigartige Beiträge zur Präventionsforschung aus dem Saarland: Aktuelles aus der ESTHER-Studie

Ben Schöttker¹, Bernd Holleczek², Hermann Brenner¹

Die deutsche und insbesondere die saarländische Bevölkerung altert immer schneller. Die damit verbundene Zunahme chronischer „Alterserkrankungen“ stellt unsere Gesellschaft und unser Gesundheitswesen vor enorme Herausforderungen. Zugleich wünscht sich jede und jeder Einzelne, möglichst gesund alt zu werden. Doch wie kann das am besten erreicht werden? Um Antworten auf diese zentralen Fragen zu geben, wurde im Jahr 2000 die ESTHER-Studie auf den Weg gebracht. Das Akronym ESTHER steht für „Epidemiologische Studie zu Chancen der Verhütung, Früherkennung und optimierten Therapie chronischer Erkrankungen in der älteren Bevölkerung“. Sie wurde unter Leitung von Prof. Hermann Brenner, der früher selbst als Epidemiologe im Krebsregister Saarland gearbeitet hat, als gemeinsames Projekt des Deutschen Zentrums für Altersforschung in Heidelberg und dem Krebsregister Saarland auf den Weg gebracht. Seit seinem Wechsel an das Deutsche Krebsforschungszentrum in Heidelberg (DKFZ) wird die Studie gemeinsam vom DKFZ und dem Krebsregister Saarland im Ministerium für Arbeit, Soziales, Frauen und Gesundheit durchgeführt.

ESTHER ist eine bevölkerungsweite Kohortenstudie, in die in den Jahren 2000 bis 2002 im gesamten Saarland in Zusammenarbeit mit damals über 400 niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten insgesamt fast 10.000 Saarländerinnen und Saarländer im Alter von 50–75 Jahren aufgenommen wurden. Die Rekrutierung erfolgte im Rahmen eines routinemäßig durchgeführten Gesundheits-Check-ups durch die niedergelassenen Ärztinnen und Ärzte. Nach eingehender Information und schriftlich festgehaltener Einwilligung wurden die Teilnehmerinnen und Teilnehmer gebeten, einen standardisierten Fragebogen zu soziodemographischen Faktoren, Lebens- und Ernährungsgewohnheiten, eigenen Vorerkrankungen und Erkrankungen in der Familie auszufüllen. Ergänzend wurden von den rekrutierenden Ärztinnen und Ärzten nähere medizinische Informationen einschließlich vorliegender Erkrankungen und durchgeführter Behandlungen erfragt. Auch die Ergebnisse des Gesundheits-Check-ups gingen in den Datensatz ein. Darüber hinaus wurden von allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern Blut-, Urin- und Stuhlproben gewonnen und bei -80°C für spätere Laboranalysen

asserviert. Seit der Ersterhebung in den Jahren 2000 bis 2002 werden die Teilnehmerinnen und Teilnehmer der ESTHER Studie sowie ihre Hausärztinnen und Hausärzte alle 2 bis 3 Jahre erneut befragt, um das Auftreten und den Verlauf von „Alterserkrankungen“ möglichst genau dokumentieren zu können. Auch werden dabei regelmäßig erneut Blutproben gewonnen. Bei den Nachuntersuchungen 8 und 11 Jahre nach Studienteilnahme erfolgten ergänzend eingehende geriatrische Assessments im häuslichen Umfeld durch einschlägig qualifizierte und geschulte Studienärztinnen und -ärzte. Um auch das Auftreten von Krebserkrankungen und Sterbefällen jeglicher Ursache vollständig zu erfassen, erfolgt ergänzend regelmäßig ein Follow-up über das Krebsregister Saarland, wo das lokale Studienzentrum angesiedelt ist und ergänzend mit Daten der Meldebehörden und der Gesundheitsämter.

Vor kurzem haben wir die 20-jährige Nachbeobachtung der zwischenzeitlich 70- bis 95-jährigen, noch lebenden Frauen und Männer rund 20 Jahre nach ihrer Aufnahme in die Studie abgeschlossen. Naturgemäß sind zwischenzeitlich viele der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer verstorben. Die noch lebenden Teilnehmerinnen und Teilnehmer werden bei der weiteren Nachbeobachtung soweit als nötig von ihren Familienangehörigen unterstützt. Gleichermaßen ausgezeichnet ist nach wie vor die Mitwirkung der betreuenden Hausärztinnen und Hausärzte.

Die ESTHER Studie hat für sich genommen, aber auch in vielfältigen nationalen und internationalen Kooperationen, eine Vielzahl für das Verständnis der Ursachen und die Prävention chronischer Alterserkrankungen hoch relevante Beiträge geliefert. Ergebnisse der ESTHER Studie wurden in mehr als 400 Forschungsartikeln in renommierten, internationalen Fachzeitschriften publiziert (siehe <http://esther.dkfz.org/esther/publikationen.html>). Im Folgenden möchten wir exemplarisch aktuelle Ergebnisse und Publikationen zu zwei wichtigen Themenfeldern vorstellen: Die Früherkennung und Prävention von Darmkrebs und dementieller Erkrankungen.

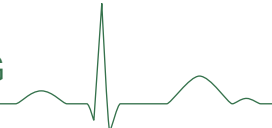
Wirksamkeit der Darmkrebsvorsorge

Im Jahr 2002 wurde in Deutschland das Angebot der Vorsorge-Koloskopie für Frauen und Männer ab 55 Jahren eingeführt (seit 2019 gibt es das Angebot für Männer ab 50 Jahren). Dies war ein mutiger Schritt, gab es doch zur Wirksamkeit der Vorsorge-Koloskopie zur Senkung der Darmkrebsinzidenz (durch Entdeckung und Entfernung von Darmkrebs-Vorstufen) und der Darmkrebs-Mortalität (durch Früherkennung von Darmkrebs und Entfernung von Darmkrebs-Vorstufen)



¹ Abteilung für Klinische Epidemiologie und Altersforschung, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

² Krebsregister Saarland, Ministerium für Arbeit, Soziales, Frauen und Gesundheit, Saarbrücken



zwar starke Hinweise aus epidemiologischen Beobachtungsstudien, u. a. auch einer kleineren Fall-Kontroll-Studie aus dem Saarland (1), aber keinerlei Evidenz aus randomisierten Studien. Umso wichtiger war und ist es daher, die Wirksamkeit der Vorsorge-Koloskopie im Routine-Einsatz nachzuweisen.

Die ESTHER-Studie bot dazu eine einzigartige Möglichkeit. So wurde bei Studienbeginn und bei den Nachbefragungen regelmäßig die Nutzung einer Vorsorge-Koloskopie erfragt. So konnte mit Daten der ESTHER-Studie erstmalig und bislang exklusiv für Deutschland in einer Längsschnittanalyse die hohe Wirksamkeit der Vorsorge-Koloskopie gerade auch im Routine-Einsatz eindrucksvoll belegt werden: Teilnehmerinnen und Teilnehmer an der Vorsorge-Koloskopie hatten langfristig eine um 56% niedrigere Inzidenz und eine um 66% niedrigere Mortalität an Darmkrebs. Dies bestätigte sich auch nach sorgfältiger Kontrolle einer Vielzahl möglicher Störgrößen (2). Dabei war der Schutz vor dem Auftreten von Karzinomen im distalen Kolon und Rektum deutlich größer als der Schutz vor Karzinomen im proximalen Kolon (Tabelle 1).

Tabelle 1. Zusammenhang zwischen der Durchführung einer Screening-Koloskopie und der Inzidenz und Mortalität an Darmkrebs bei Teilnehmern der ESTHER-Studie (Zusammengefasst aus Daten in Referenz 2).

Endpunkt	Adjustiertes relatives Risiko (95% Konfidenzintervall)
Darmkrebsinzidenz	
Gesamt	0,44 (0,33-0,57)
Proximales Kolon	0,69 (0,42-1,13)
Distales Kolon und Rektum	0,36 (0,25-0,51)
Darmkrebsmortalität	
Gesamt	0,34 (0,21-0,53)
Proximales Kolon	0,62 (0,26-1,45)
Distales Kolon und Rektum	0,33 (0,16-0,59)

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit zwischenzeitlich aus anderen Ländern vorliegenden Ergebnissen randomisierter Studien zur (etwas schwächeren) Effektivität der Darmkrebs-Vorsorge mittels der flexiblen Sigmoidoskopie (3-6). Meta-Analysen von Beobachtungs- und Interventionsstudien (7), Modellierungsstudien (8) sowie nationaler und internationaler krebregisterbasierter Studien (9,10) kamen ebenfalls zu ähnlichen Ergebnissen. Letztere zeigen einen eindrucksvollen Rückgang der Inzidenz distaler kolorektaler Karzinome in den Jahren nach Einführung der Vorsorge-Koloskopie in Deutschland 2002, während ein solcher Rückgang für die proximalen Karzinome nicht gesehen wird (siehe Abbildung 1). Der Rückgang der Darmkrebs-Inzidenz und Mortalität war in Deutschland sehr viel stärker als in Ländern, in denen Angebote zur Darmkrebs-Vorsorge erst sehr viel später eingeführt wurden. In Ländern ohne solche Angebote ist die Darmkrebs-Inzidenz, ebenso wie in den jüngeren Altersgruppen, in denen noch keine Vorsorge angeboten wird, dagegen tendenziell weiter gestiegen.

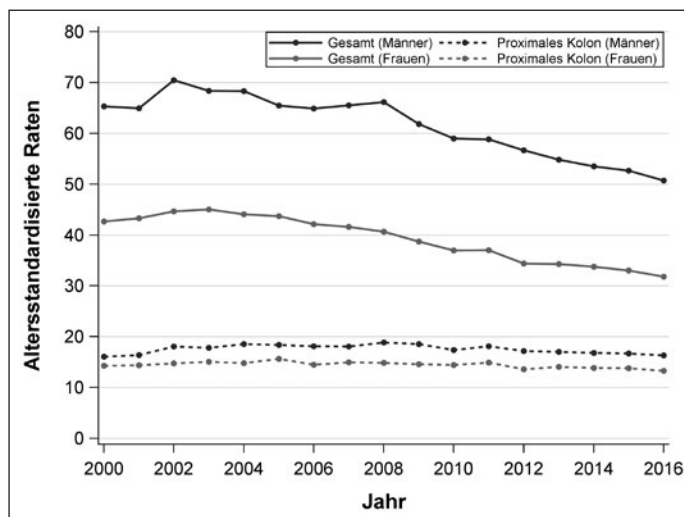


Abbildung 1. Trends der altersstandardisierten Inzidenzraten (pro 100 000 Einwohner) des kolorektalen Karzinoms in Deutschland im Zeitraum (Zusammengefasst aus Daten in Referenz 9).

Biomarker mit Vorhersagekraft für zukünftige dementielle Erkrankungen

Um Ansätze zur Prävention und Behandlung der Alzheimer-Demenz in klinischen Studien weiterzuentwickeln, wäre es hilfreich, Menschen mit einem besonders hohen Erkrankungsrisiko identifizieren zu können. Doch welche Biomarker können bei symptomfreien Menschen, die später tatsächlich Alzheimer entwickeln, schon früh auf eine erhöhte Erkrankungsrisiko hinweisen?

Es sind bereits mehrere Biomarker bekannt, deren Spiegel bei einer Alzheimer-Demenz charakteristischerweise nicht nur im Liquor, sondern auch im Blut ansteigen. Dazu zählt etwa P-tau 181, das im Zuge der Alzheimer-Differenzialdiagnostik bestimmt wird, oder NFL (neurofilament light chain), ein Biomarker für Neurodegeneration, sowie das „saure Gliafaserprotein“ GFAP, ein charakteristischer Zellbaustein in bestimmten Hirnzellen.

Diese Biomarker wurden in Blutproben von 145 ESTHER-Teilnehmerinnen und -Teilnehmern gemessen, bei denen während einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 17 Jahren eine Alzheimer-Demenz diagnostiziert wurde (11). Als Kontrollen wurden 507 Personen ohne Demenzdiagnose zufällig ausgewählt. Die wichtigsten Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt:

Die Ergebnisse aus Tabelle 2 lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Unter den drei untersuchten Markern hatte ein erhöhter GFAP-Spiegel die höchste Vorhersagekraft für eine spätere Alzheimer-Demenz.
- Erhöhte GFAP-Spiegel im Blut waren bei Menschen, die später an Alzheimer erkrankten, bereits bis zu 17 Jahre vor der Diagnose nachzuweisen.



Tabelle 2. Assoziationen von GFAP, p-tau181 und NfL mit früh und später in der Nachbeobachtungszeit diagnostizierten Demenzerkrankungen vom Alzheimer-Typ (zusammengefasst aus Daten in Referenz 11)

Biomarker	Kontrollen (n=507) Mittelwert	Alzheimer-Diagnose in Jahr 1–9 nach Baseline (n=51) Mittelwert; p-Wert ^a	Alzheimer-Diagnose in Jahr 10–17 nach Baseline (n=94) Mittelwert; p-Wert ^a
GFAP (pg/ml)	87	151; p=0,001	124; p=0,001
p-tau181 (pg/ml)	1,7	2,4; p=0,001	1,9; p=0,04
NfL (pg/ml)	16	23; p=0,001	19; p=0,001

a p-Wert jeweils im Vergleich zu Kontrollen

Tabelle 3. Assoziation zwischen subjektiv empfundenen Einschränkungen des Kurzzeitgedächtnisses und einem Auftreten von Demenzerkrankungen bis zu 17 Jahre später (zusammengefasst aus Daten in Referenz 12)

Demenztyp	n _{Demenzfälle}	Adjustiertes relatives Risiko (95% Konfidenzintervall)
Alle Typen	492	1,55 (1,29-1,87)
Alzheimer-Demenz	139	1,35 (0,95-1,93)
Vaskuläre Demenz	164	1,78 (1,30-2,43)
Mischformen	80	1,38 (0,87-2,18)

- Die Blutkonzentrationen der anderen beiden untersuchten Biomarker, NfL und P-tau 181, waren in einem Zeitraum von bis zu 9 Jahren vor der Manifestation der Erkrankung ebenfalls deutlich erhöht, der Zusammenhang mit einer späteren Manifestation war dagegen deutlich weniger ausgeprägt.

Mit dieser Untersuchung wurden erstmals Hinweise dafür gefunden, dass ein Anstieg der Konzentration von GFAP im Blut ein sehr früher Alzheimer-Risikomarker sein könnte. Die bereits bekannte Tatsache, dass erhöhte p-tau181- und NfL-Spiegel bei Alzheimer-Patienten gefunden werden, zeigte sich auch in der ESTHER-Studie. Weitere und möglichst noch größere Studien sollten klären, wann genau die Konzentration dieser Marker relevant ansteigen, um einen möglichen Einsatz für

die Früherkennung und Prävention bestmöglich zu bestimmen.

Zusammenhang von subjektiven Problemen mit dem Gedächtnis und späterem Auftreten von demenziellen Erkrankungen

Neben Blut-Biomarkern könnten aber auch einfache Fragen zur Gedächtnisleistung zur Risikoabschätzung für eine Demenz eingesetzt werden.

Zu Beginn der ESTHER-Studie wurden den Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer zwei einfache Ja/Nein-Fragen zur Ihrem Gedächtnis gestellt:

1. Haben Sie Schwierigkeiten sich an kurz zurückliegende Dinge zu erinnern (Stunden bis wenige Tage)?
2. Haben Sie Schwierigkeiten sich an weiter zurückliegende Dinge zu erinnern (Jahre bis Jahrzehnte)?

Teilnehmerinnen und Teilnehmer, die Probleme mit dem Kurzzeitgedächtnis angaben, hatten in einem für das Alter und Geschlecht adjustierten Modell gegenüber Personen ohne solche Probleme ein um 55% erhöhtes Risiko später eine Demenz zu entwickeln (12). Am deutlichsten war der Zusammenhang für die vaskuläre Demenz. Für die Alzheimer-Demenz und Demenz-Mischformen ging die Assoziation in die gleiche Richtung, war aber nicht statistisch signifikant erhöht (Tabelle 3).

Bei Personen, bei denen zusätzlich zu den Kurzzeitgedächtnisstörungen schon einmal in ihrem Leben eine

Depression diagnostiziert wurde, lag das Risiko einer Demenzdiagnose (alle Typen) im höheren Alter nochmals deutlich höher. Traten beide Faktoren zusammen auf, war das Risiko der Betroffenen, später an einer Demenz zu erkranken, mehr als doppelt so hoch wie bei Probanden ohne Depression und ohne Kurzzeitgedächtnisstörungen.

Somit zeigte sich, dass subjektiv wahrgenommene Probleme mit dem Kurzzeitgedächtnis schon bei Menschen ab einem Alter von 50 Jahren auf ein erhöhtes Risiko einer Demenz hinweisen - und das bereits viele Jahre vor der Diagnosestellung. Anders verhielt es sich mit der Frage zu Problemen mit dem Langzeitgedächtnis. Hier wurde kein Zusammenhang mit zukünftigen demenziellen Erkrankungen festgestellt.



Biomarker, wie GFAP, Kurzzeitgedächtnisstörungen, Depressionen und weitere neue Demenz-Früherkennungsmarker sollen im Zusammenhang mit bereits bekannten Risikofaktoren für dementielle Erkrankungen, wie z.B. Diabetes, Bluthochdruck, Hypercholesterinämie oder genetischen Faktoren weiter in der ESTHER-Studie untersucht werden. Die neuen Erkenntnisse können einen Beitrag dazu leisten, Demenz-Erkrankungen künftig besser vorbeugen zu können. Eine wirksame Prävention der vaskulären Demenz ist bereits heute möglich, in dem die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren gut unter Kontrolle gebracht werden. Möglichkeiten einer Prävention und Frühbehandlung anderer Demenzformen sind derzeit Gegenstand intensiver Forschung.

Ausblick

Aufgrund der nach wie vor guten Teilnehmerate der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer haben uns entschlossen, die ESTHER-Studie weitere 10 Jahre fortzusetzen. Uns ist bewusst, dass altersbedingt viele Teilnehmerinnen und Teilnehmer in dieser Zeit pflegebedürftig werden oder versterben. Es gibt aber auch sehr viele Personen, die sich bis ins hohe Alter bester Gesundheit erfreuen. Insgesamt wird sich die Nachbeobachtung dann über 30 Jahre vom mittleren Lebensalter (50-75 Jahre) bis zum Tod oder bis ins hohe Alter jenseits des 80. Lebensjahrs erstrecken (80-105 Jahre). Es gibt weltweit nur wenige bevölkerungsbasierte Beobachtungsstudien von hochbetagten Menschen, zu denen über 30 Jahre zurückliegend der Gesundheitsstatus detailliert erfasst wurde.

Die Fortführung der Nachbeobachtung der noch lebenden ESTHER-Teilnehmerinnen und -Teilnehmer wird weitere relevante Erkenntnisse zu Einflussfaktoren für ein besonders langes und gesundes Leben liefern. Hierbei werden weiterhin die Prävention von Krebserkrankungen, der Demenz und der Gebrechlichkeit (Frailty) die Schwerpunkte unserer weiteren wissenschaftlichen Arbeit darstellen. Es werden aber mit Sicherheit auch weiterhin wissenschaftliche Erkenntnisse zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen, dem Typ-2-Diabetes und vielen anderen mit dem Alter zusammenhängenden Erkrankungen generiert werden. Zur Erforschung der Risikofaktoren der chronischen „Alterserkrankungen“ leisten die ESTHER-Studiendaten auch einen relevanten Beitrag in mehreren, großen, internationalen Konsortien von Kohortenstudien.

Danksagung

Wir danken dem Saarländischen Ministerium für Arbeit, Soziales, Frauen und Gesundheit (MAFSG), sowie dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) für die Förderung der ESTHER-Studie, die inzwischen zu den weltweit bedeutendsten Kohortenstudien im Bereich der epidemiologischen Altersforschung gehört.

Die hohe Datenqualität und Informationsdichte der in der ESTHER-Studie erhobenen Daten wird entscheidend durch das Engagement der saarländischen Ärzteschaft geprägt, da wichtige Informationen aus Fragebögen der Teilnehmerinnen und Teilnehmern regelmäßig durch die behandelnden Hausärztinnen und Hausärzte validiert und ergänzt werden. Für diese unschätzbar wertvolle Zusammenarbeit und Unterstützung über die bemerkenswert lange Dauer von nunmehr über 2 Jahrzehnten möchten wir uns auf das herzlichste bei der saarländischen Ärzteschaft bedanken.

Literatur

1. Brenner H, Arndt V, Stürmer T, Stegmaier C, Ziegler H, Dhom G. Long-lasting reduction of risk of colorectal cancer following screening endoscopy. *Br J Cancer* 2001;85(7):972-6.
2. Guo F, Chen C, Hollecsek B, Schöttker B, Hoffmeister M, Brenner H. Strong Reduction of Colorectal Cancer Incidence and Mortality After Screening Colonoscopy: Prospective Cohort Study From Germany. *Am J Gastroenterol* 2021;116(5):967-975.
3. Atkin W, Wooldrage K, Parkin DM, et al. Long term effects of once-only flexible sigmoidoscopy screening after 17 years of follow-up: the UK Flexible Sigmoidoscopy Screening randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389(10076):1299-1311.
4. Holme Ø, Løberg M, Kalager M, et al; NORCCAP Study Group†. Long-Term Effectiveness of Sigmoidoscopy Screening on Colorectal Cancer Incidence and Mortality in Women and Men: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2018;168(11):775-782.
5. Miller EA, Pinsky PF, Schoen RE, Prorok PC, Church TR. Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: long-term follow-up of the randomised US PLCO cancer screening trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4(2):101-110.
6. Senore C, Riggi E, Armaroli P, et al; SCORE Working Group. Long-Term Follow-up of the Italian Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial. *Ann Intern Med* 2022;175(1):36-45
7. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ* 2014 348:g2467.
8. Buskermolen M, Cenin DR, Helsing LM, et al. Colorectal cancer screening with faecal immunochemical testing, sigmoidoscopy or colonoscopy: a microsimulation modelling study. *BMJ* 2019;367:15383.
9. Cardoso R, Zhu A, Guo F, Heisser T, Hoffmeister M, Brenner H. Incidence and Mortality of Proximal and Distal Colorectal Cancer in Germany—Trends in the Era of Screening Colonoscopy. *Dtsch Arztebl Int* 2021;118(16):281-287.
10. Cardoso R, Guo F, Heisser T, et al. Colorectal cancer incidence, mortality, and stage distribution in European countries in the colorectal cancer screening era: an international population-based study. *Lancet Oncol* 2021;22(7):1002-1013.
11. Stocker H, Beyer L, Perna L, et al. Association of plasma biomarkers, P-tau181, glial fibrillary acidic protein, and neurofilament light, with intermediate and long-term clinical Alzheimer's disease risk: Results from a prospective cohort followed over 17 years. *Alzheimers Dement* 2022, DOI: <https://doi.org/10.1002/alz.12614>
12. Möllers T, Stocker H, Perna L, Rujescu D, Hollecsek B, Schöttker B, Brenner H. Subjective short-term memory difficulties at ages 50-75 predict dementia risk in a community-based cohort followed over 17 years. *Age Ageing* 2022, 51(6):afac113.