

Familiäre adenomatöse Polyposis

Zu dem Beitrag von
Prof. Dr. med. Peter Propping
und Mitarbeitern
in Heft 15/1991

1 Behandlung mit Sulindac

Mit Interesse haben wir die sehr informative Übersicht von W. Friedel et al. zur familiären adenomatösen Polyposis (FAP) gelesen. Anlässlich eines eigenen Falles stießen wir auf Mitteilungen über die Behandlung der FAP mit Sulindac (1–5), einem nichtsteroidalen Antirheumatikum, das in Deutschland derzeit nicht, jedoch zum Beispiel in Belgien und den Niederlanden unter dem Namen Clinoril®, im Handel ist. Es wird berichtet, daß bei Patienten mit FAP und Zustand nach subtotaler Kolektomie unter der Behandlung mit Sulindac in einer Dosierung von 200 bis täglich 300 mg über mehrere Monate adenomatöse Polypen im Proktum und Rektum zum großen Teil vollständig verschwanden (1, 3, 4). Auch eine Rückbildung von Polypen im noch erhaltenem Kolon wurde beschrieben (1–3, 5). In vier von sieben Fällen wurde nach Absetzen

ein Wiederauftreten und nach erneuter Therapie mit Sulindac wiederum eine Rückbildung der Polypen beobachtet (4).

Diese Beobachtungen sind um so erstaunlicher, als eine Erklärung für den Effekt fehlt. Interessant ist, daß in einem Fall unter einer einjährigen vorausgegangenen Behandlung mit Indometacin, einem anderen nichtsteroidalen Antirheumatikum und Prostaglandinsynthesehemmer, keine Rückbildung der Polypen beobachtet worden war (1).

Die genannten Mitteilungen über einen einzelnen (2) oder 3 bis 11 Fälle (1, 3–5) sind, obwohl bei allen Patienten über eine Rückbildung der Polypen berichtet wurde, sicherlich kritisch zu werten, und die Behandlung der FAP mit Sulindac ist derzeit als experimentell zu betrachten. Mögliche Risiken einer Langzeittherapie sind abzuwägen. Ob das Hauptrisiko der Erkrankung, die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms, verhindert werden kann, ist offen.

Die genannten Beobachtungen sind jedoch so beeindruckend, daß diese Behandlung, die eventuell den meist jungen Patienten eine Kolektomie oder das Auftreten von Komplikationen im Kolon oder in anderen Organen ersparen oder diese hinauszögern könnte, in gut dokumentierten, möglichst plazebo-kontrollierten Studien mit größeren Patientengruppen überprüft werden sollte. Das in der Übersicht angesprochene interdisziplinäre Vor- und Nachsorgeprogramm oder das europäische Projekt EUROFAP dürften dafür die geeignete Basis bilden.

Literatur

1. Waddel, W. R.; Loughry, R. W.: Sulindac for polyposis of the colon. *J. Surg. Oncol.* 24 (1983) 83–87
 2. Gonzaga, R. A. F.; Lima, F. R.; Carneiro, S.; Maciel, J.; Junior, M. A.: Sulindac treatment for familial polyposis coli. *Lancet* 1 (1985) 751
 3. Waddel, W. R.; Ganser, G. F.; Cerise, E. J.; Loughry, R. W.: Sulindac for polyposis of the colon. *Am. J. Surg.* 157 (1989) 175–179
 4. Charneau, J.; D'Aubigny, N.; Burtin, P.; Person, B.; Boyer, J.: Micropolypes rectaux après colectomie totale pour polyposse familiale. Efficacité du sulindac. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 14 (1990) 153–157
 5. Friend, W. G.: Sulindac suppression of colorectal polyps in Gardner's syndrome. *Am. Fam. Physician.* 41 (1990) 891–894
- P. S.: Zwischenzeitlich ist eine erste plazebo-kontrollierte Doppelblind-crossover-Studie erschienen, in der eine Regression von rektalen Polypen unter Behandlung mit Sulindac bei zehn Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis und Zustand nach Kolektomie und ileorektaler Anastomose beschrieben wird (Labayle, D. et al.: *Gastroenterology* 101 (1991) 635–639).

Dr. med. Johannes Zundler
Dr. med. habil. Siegfried Walker
Zentrum für Innere Medizin, Abt. I
(Schwerpunkt Gastroenterologie
und Endokrinologie)
Robert-Bosch-Krankenhaus
Auerbachstraße 110
W-7000 Stuttgart 50

2 Ergänzungsbedürftig

Es ist sicherlich eine dankenswerte Aufgabe gewesen, die „familiäre adenomatöse Polyposis“ in einer qualifizierten Form darzustellen und den genetischen und klinischen Aspekt dem Publikum darzulegen. Es erscheint mir allerdings absolut ergänzungsbedürftig, die Manifestationen im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich darzulegen, die in dem einschlägigen Schrifttum dieser Disziplin breiten Raum gefunden hat. Exostosen, retinierte Zähne, fibromatöse Veränderungen, Sklerosie-

rungen, atypische Hauptpigmentierungen im Kieferbereich und in der Gesichtsregion sind die polyvalente Ausdrucksform der familiären adenomatösen Polyposis (Gardner-Syndrom), die nicht attributär und gelegentlich vorkommen, sondern in einem hohen Prozentsatz bei allen betroffenen Patienten vorliegen.

Die überragende Bedeutung allerdings ist weniger in der Manifestation als solcher, sondern in dem sehr frühzeitigen Auftreten dieser Veränderungen gegeben. Schon häufig viele Jahre vor einer intestinalen Manifestation, also bereits im Kindesalter, sind die beschriebenen Veränderungen nachweisbar und müssen den Kundigen auf die Familienanamnese und die spätere Perspektive des betroffenen Patienten hinweisen. Eventuell wäre es auch sehr hilfreich, im Rahmen der Selbsthilfegruppen den Hinweis auf das vorbeschriebene Faktum zu bringen.

Prof. Dr. Dr. Egbert Machtens
Direktor der Klinik für Mund-,
Kiefer- und Gesichtschirurgie –
plastische Operationen
Ruhr-Universität Bochum
In der Schornau 23/25
W-4630 Bochum 7

Schlußwort

Die Zuschrift von Machtens gibt uns die Möglichkeit, die diagnostische Wertigkeit der extrakolonischen Manifestationen bei FAP ergänzend zu kommentieren. Hierbei sind bezüglich der Manifestationen im Kieferbereich zwei Aspekte zu berücksichtigen:

1. Die Häufigkeit der Befunde bei FAP-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung und ihre diagnostische Wertigkeit.

2. Notwendige Konsequenzen, die sich aus der Erhebung eines entsprechenden Kieferbefundes als Zufallsbefund ergeben.

ad 1: Osteome beziehungsweise Exostosen als extrakolonische Manifestation bei FAP treten vor allem im Bereich des Gesichtsschädels und des Kiefers auf. Die Literaturan-

gaben über die Häufigkeit von Osteomen bei FAP sind allerdings sehr unterschiedlich, mit Werten zwischen 11 Prozent und 93 Prozent. Über die Prävalenz von Osteomen in der Normalbevölkerung liegen nur wenige Zahlen vor. Bülow gibt für Dänemark eine Prävalenz von 4,3 Prozent an, in Japan wurde eine Prävalenz von 6 Prozent ermittelt. Bezüglich der diagnostischen Wertigkeit der oft sehr kleinen Osteome wird verschiedentlich auf die Schwierigkeit hingewiesen, sie von osteosklerotischen Arealen infolge unspezifischer Entzündungen zu differenzieren, die ein häufiger radiologischer Nebenfund seien.

Über die Häufigkeit des Auftretens anderer Manifestationen der FAP im Kieferbereich, wie sie von Machtens genannt werden, liegen ebenfalls keine genauen Zahlenangaben vor. Außerdem finden sich zum Beispiel retinierte oder verlagerte Zähne nicht selten als Zufallsbefund bei Panoramaschichtaufnahmen auch in der Normalbevölkerung.

Diese Ergebnisse erklären unsere Zurückhaltung in der regelmäßigen Anfertigung von Kieferschichtaufnahmen als Screening-Methode für FAP-Risikopersonen. Hierzu bedarf es weiterer Untersuchungen zur Ermittlung der tatsächlichen Häufigkeit extrakolonischer Manifestationen im Kieferbereich bei FAP.

ad 2: Wir stimmen Machtens zu, daß man umgekehrt bei jeder zufällig entdeckten Exostose und jedem Osteom im Panoramaschichtbild an FAP denken und eine weiterführende Diagnostik einleiten sollte. Da man heute weiß, daß es sich bei etwa 45 Prozent der Indexpatienten aus FAP-Familien um Neumutationen handelt, darf man die Empfehlung zur Durchführung der Diagnostik nicht von einer positiven Familienanamnese abhängig machen. Liegt eine solche positive Familienanamnese vor, bietet sich die Möglichkeit der molekulargenetischen Untersuchung zur Risikoeinschätzung an, die in unserem Artikel erläutert wurde.

In diesem Zusammenhang möchten wir auch auf die ebenfalls hohe diagnostische Bedeutung von

Hautzysten im Kindes- und Jugendalter hinweisen. Epidermoidzysten bei FAP-Patienten finden sich vor allem an den Extremitäten, im Gesicht und am behaarten Kopf, während sie bei der übrigen Bevölkerung eher am Rücken zu finden sind. Epidermoidzysten im Kindesalter mit der genannten Lokalisation werden fast ausschließlich bei Kindern gefunden, die im weiteren Verlauf eine FAP entwickeln.

Die konsequente Einleitung einer weiterführenden Diagnostik bei der zufälligen Beobachtung von Osteomen und Exostosen im Kiefer- und Gesichtsschädelbereich sowie von Hautzysten im Kindes- und Jugendalter läßt auf eine verbesserte Früherkennung der FAP hoffen. Dies gilt besonders für neu auftretende Fälle ohne positive Familienanamnese für FAP.

Der Hinweis von Zundler und Walker auf die Mitteilungen über einzelne Fälle einer erfolgreichen Rückbildung von Polypen durch Sulindac ist zweifellos interessant. Eine Anwendung in placebo-kontrollierten Studien ist jedoch sehr problematisch, weil man einer größeren Anzahl von Merkmalsträgern über Jahre die chirurgische Therapie vorenthalten müßte. Vor kurzem ist das FAP-Gen identifiziert worden (1). Diese Entdeckung eröffnet eine Alternative: Man könnte für das FAP-Gen transgene Mäuse erzeugen, die das volle Krankheitsbild einer Polyposis entwickeln. An diesem Versuchstier-Modell ließen sich dann Therapieveruche durchführen. Wenn sich ein Medikament dabei als wirksam erweist, ist die Anwendung am Menschen sehr viel eher zu rechtfertigen.

Literatur

1. Kinzler, K.; Nilbert, M. C.; Su, L.-K. et al.: Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. *Science* 253 (1991) 661–665

Für die Autoren:

Prof. Dr. med. Peter Propping
Direktor des Instituts für
Humangenetik der Universität
Wilhelmstraße 31
W-5300 Bonn 1