

Aus der Zentralen Interdisziplinären Endoskopie der  
Klinik m.S. Gastroenterologie, Hepatologie und  
Stoffwechselerkrankungen, Campus Virchow-Klinikum  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

## **DISSERTATION**

Welche Rolle spielen die untersucherbezogene Qualität und die  
Komplikationen bei der Vorsorgekoloskopie?  
Ergebnisse einer großen prospektiven Studie bei Berliner  
Vorsorge-Koloskopiepraxen.  
(Berlin Colonoscopy Project 6, BECOP-6).

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Christoph Keining  
aus Köln

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. B. Wiedenmann  
2. Prof. Dr. med. J. Hochberger  
3. Prof. Dr. med. W. Schmitt

Datum der Promotion: 22.03.2013

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	3-16
1.1 Das Kolonkarzinom	3
1.2 Epidemiologie	3
1.3 Ätiologie	4
1.4 Pathologie und Pathomorphologie	4-9
1.5 Klassifikation	9-10
1.6 Tumorausbreitung	11
1.7 Klinische Symptomatik	12
1.8 Diagnostisches Vorgehen	12-14
1.9 Teilnahme an der Vorsorgekoloskopie	14
1.10 Vorsorgekoloskopie	15-16
<b>2. Methoden</b>	17-19
2.1 Daten-Akquisition	17
2.2 Studien-Parameter	18
2.3 Hintergrunddaten zum Deutschen Vorsorge-Koloskopie-Register	18-19
2.4 Statistische Analyse	19
<b>3. Ergebnisse</b>	20-29
Tabelle 1 Grundlegende Studiendaten	20-21
Tabelle 2 Komplikationsraten der verschiedenen Studienabschnitte	22-24
Abbildung 1 Blutungsinzidenz nach Polypektomieverfahren	25
Tabelle 3 Details von Komplikationen	26-27
Abbildung 2 Sedierungsregime bei der Vorsorgekoloskopie	27
Abbildung 3 Komplikationsraten der verschiedenen Sedierungsregime	28
Adenomdetektionsraten (ADR)	29

<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	30-33
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	34
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	35-41
<b>7.</b>	<b>Anhang</b>	42-48
7.1	Qualitätssicherungsstudie Screening-Koloskopie (CRF 1)	42-45
7.2	Bogen <u>nur</u> für bekanntgewordene Komplikationen nach Entlassung (CRF 2)	46
7.3	Patienten-CRF-Bogen (CRF 3)	47-48
<b>8.</b>	<b>Danksagung</b>	49
<b>9.</b>	<b>Lebenslauf</b>	50
<b>10.</b>	<b>Selbstständigkeitserklärung</b>	51

## **1. Einleitung**

### **1.1. Das Kolonkarzinom**

### **1.2. Epidemiologie**

Das kolorektale Karzinom (KRK) ist in Deutschland sowohl für Männer als auch für Frauen die zweithäufigste Krebserkrankung. Bei erstgenannten ist es im Jahr 2008 mit 14,3 % aller Krebsneuerkrankungen an zweiter Stelle nach dem Prostatakarzinom (26%) zu nennen (1). Bei Frauen steht es mit 13,5% an zweiter Stelle nach dem Mammakarzinom (32%) (1).

Nach epidemiologischen Krebsregisterdaten der Bundesländer hat das Kolonkarzinom eine relative 5-Jahres-Überlebensrate von circa 63%, allerdings nur, wenn es früh genug erkannt wird (1). In Abhängigkeit vom pathologischen Tumorstadium, lokaler Ausbreitung (pT), regionalen Lymphknotenmetastasen (pN), Fernmetastasen (pM), Differenzierungsgrad und Vollständigkeit der Tumorresektion ergibt sich in Bezug auf die TNM-Klassifikation eine 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 5 und 90% (82). (siehe 1.5. TNM-Klassifikation).

Die Überlebensrate würde besser ausfallen, wenn mehr Menschen die Darmkrebs-Vorsorge in Anspruch nehmen würden. Jährlich erkranken in Deutschland 35.000 Männer und 30.000 Frauen neu an Darmkrebs (1). Nicht allein in Deutschland, auch in den USA ist das kolorektale Karzinom die zweithäufigste Krebstodesursache. 2008 wurde bei 148.810 Frauen und Männern ein kolorektales Karzinom diagnostiziert und 49.960 Menschen sind an dieser Erkrankung gestorben (2).

Das „Berlin Colonoscopy Project BECOP“ hat es sich daher unter anderem zur Aufgabe gemacht, das prospektive Darmkrebs-Screening auf die Rolle der untersucherbezogenen Qualität sowie die Frage nach Komplikationen zu untersuchen.

### **1.3. Ätiologie**

90% der kolorektalen Karzinome werden nach dem 50. Lebensjahr diagnostiziert (3). Neben genetischen Faktoren wie der familiären adenomatösen Polyposis (FAP) und dem hereditärem nichtpolypösem Kolonkarzinom (HNPCC) sind ein kolorektales Karzinom innerhalb der Familienanamnese, chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa, oder eine fett- und fleischreiche Ernährung Faktoren, die die Entstehung eines Kolonkarzinoms begünstigen können (3).

Kolorektale Karzinome entstehen aus Epitheldysplasien, wobei circa 90% aller Dysplasien in Form von Adenomen auftreten. Je nach Form und Größe wird histologisch zwischen LGIN (low-grade-intraepithelial-neoplasia) und HGIN (high-grade-intraepithelial-neoplasia) unterschieden (69). Die Tumorprogression vom Normalgewebe über das Adenom zum Karzinom dauert circa 10 Jahre (3) (4) (69).

### **1.4 Pathologie und Pathomorphologie**

#### *Histologie:*

Die histologischen Typen der Karzinome setzen sich wie folgt zusammen: Zu 85% zeigen sich Adenokarzinome und zu 13% muzinöse Adenome. Siegelringzell-, Plattenepithel-, kleinzellige und undifferenzierte Karzinome präsentieren sich in weniger als zwei Prozent der Fälle (5) (6).

Unsere Studie wurde im Jahr 2005 konzipiert und in den Jahren 2006-2008 durchgeführt. In diesem Zeitraum beruhte der Erkenntnisstand der klinischen Pathologen im Wesentlichen noch auf der Basis der klassischen Adenom-Karzinom-Sequenz bzw. der WHO-Einteilung in Low- und High-Grade Dysplasien. Seit Abschluss unserer BECOP Studie setzt sich auch klinisch zunehmend die Erkenntnis alternativer Adenom-Pathways durch. Im Folgenden möchte ich diese Entwicklungen nur kurz skizzieren, da sie zum Zeitpunkt unserer Studie noch nicht allgemeiner Wissensstand des klinischen Pathologens waren.

### *Karzinogenese:*

In Bezug auf die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms sind mehrere molekulare Karzinogenesewege bekannt. Vogelstein zeigte in seinem Tumorprogressionsmodell, dass histopathologisch aus einem normalen Schleimhautepithel über eine hyperplastische Veränderung zunächst Adenome mit geringer und im Verlauf hochgradiger Dysplasie entstehen. Hieraus kann sich dann ein Karzinom entwickeln. Dieser Ablauf wird als Adenom-Karzinom-Sequenz bezeichnet (62) (79).

Unter dem Begriff der „chromosomalen Instabilität“ lässt sich eine Gruppe von Tumorsuppressorgenen und Protoonkogenen zusammenfassen. Über Mutation und Deletion des APC (adenomatous polyposis coli)-Tumorsuppressorgens kommt es zu einer Störung im intrazellulären Gleichgewicht, wodurch der komplexe Regelkreis zwischen Zellproliferation und Apoptose gestört wird. Der programmierte Zelltod wird gehemmt und stattdessen erfolgt eine verstärkte Zellproliferation (63) (68).

Bei Adenomen über einem Zentimeter Durchmesser zeigen sich Mutationen im K-RAS-Onkogen. Dies ist bei 50% aller kolorektalen Karzinome der Fall. Bei Adenomen unterhalb eines Durchmessers von einem Zentimeter zeigt sich diese Mutation nur in 10% der Fälle (63).

Im weiteren Verlauf der Karzinogenese tritt ein Verlust oder eine Mutation des Tumorsuppressorgens des Chromosoms 18q (u.a. DCC-Gen) auf. Dies ist bei 70% der kolorektalen Karzinome und 50% der Adenome, welche größer als zwei Zentimeter im Durchmesser sind, der Fall (63). In 75% der Karzinome wird eine Mutation des Tumorsuppressorgens p53 nachgewiesen. Das bei diversen Funktionen in der Regulation des Zellwachstums beteiligte Protein p53 ist durch die Inaktivierung nicht mehr in der Lage, seine Funktionen im Zellzyklus, welche u.a die Reparatur von DNA-Schäden und bei Misslingen das Einleiten der Apoptose beinhaltet, auszuführen (7) (63) (64).

Einen weiteren Karzinogeneseweg stellt die Mikrosatelliteninstabilität (MSI) dar. Bei Mutationen in DNA-Reparaturgenen (Mismatch-repair-genes, z.B. MLH1) können die Reparaturgene Basenfehlpaarungen im DNA-Strang nicht mehr erkennen und beheben. Durch die hierdurch entstehende Akkumulation von Mutationen in sich wiederholenden Nukleotidsequenzen (Mikrosatelliten) kommt es zu Replikationsfehlern. Sind Tumorsuppressorgene oder Protoonkogene von der beschriebenen Mutation betroffen, kann ein kolorektales Karzinom entstehen (7) (66). Die Mikrosatelliteninstabilität wird in 15% der sporadischen kolorektalen Karzinome und in über 80% der HNPCC-Patienten beobachtet (65).

Eine Subgruppe in der Entstehung eines kolorektalen Karzinoms stellen die serratierten Adenome dar. Hierbei gilt zudem eine Differenzierung in das sessil serratierte Adenom (SSA) und das traditionell serratierte Adenom (TSA). Während das SSA überwiegend rechtskolisch lokalisiert ist, zeigt das TSA meist eine linkskolische Lokalisation. Zusammen werden sie als präkanzeröse Läsionen des serratierten Adenokarzinoms angesehen (69).

Im Gegensatz zu den oben beschriebenen Mutationen in den Genen APC, K-RAS oder p53 haben serratierte Karzinome eine andere molekulare Veränderung, auf die hier nur in Kürze eingegangen werden soll.

Durch extensive DNA-Methylierung an Promotor-CpG-Inseln (CpG island methylator phenotype, CIMP) im Bereich des Promotors von Genen (z.B. MLH1) oder Mutationen im K-RAS-Onkogen kommt es zu Mutationen, Mikrosatelliteninstabilität und Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen (67).

Zudem zeigt sich das traditionell serratierte Adenom in Bezug auf den Mikrosatellitenstatus entweder niedrig instabil (MSI-L) oder stabil (MSS), im Gegensatz zu der meist hohen Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) des sessil serratierten Adenoms (70). Auch in Bezug auf die 5-Jahres-Überlebensrate zeigt sich ein signifikanter Unterschied von >70% für das SSA zu < 30% für das TSA (67).

Bei der Pathologie des Kryptenbodens besteht eine Gemeinsamkeit zwischen serratierten Adenomen und hyperplastischen Polypen.

Bei hyperplastischen Polypen kommt es durch Herabregulation der Apoptose zu einer längeren Lebenszeit der nach oben wandernden Zellen. Das Kryptenepithel staut sich auf, wobei es nicht zu einer Verlängerung der Proliferationszone kommt. Zeigt sich jedoch ein Wachstum der Krypten durch Verlängerung der Proliferationszone, wird von serratierten Adenomen gesprochen (70). Im Gegensatz zum serratierten Adenom hat der hyperplastische Polyp nach derzeitigem Erkenntnisstand nahezu kein Entartungspotential und entsprechend keine Auswirkung auf das Koloskopieintervall (70).

### *Pathomorphologie*

In Abhängigkeit vom histologischem Wachstumsmuster sind tubuläre Adenome mit über 80% tubulärem Baumuster die am weitesten verbreiteten (70-80% aller Adenome und circa 90% der Adenome <1 cm). Seltener zeigen sich villöse (<80 % villöse Strukturen) oder tubulo-villöse (20-80% villöse Anteile) Adenome (20% aller Adenome).

Das Auftreten einer „High grade dysplasia“ (HGD) oder eines invasiven Karzinoms im Adenom steht in direkter Verbindung mit progredienter Größe der Adenome, zunehmender villöser Architektur (von den villösen/tubulovillösen Adenomen zeigen etwa 20 % eine HGIN) und des Weiteren mit dem Vorkommen von multiplen Adenomen, sowie dem Lebensalter des Patienten (69) (77) (78) (79).

So zeigt sich bei villösen Adenomen > 2 cm eine Inzidenz von invasiven Karzinomen von >50%, im Gegensatz zu tubulären Adenomen <1cm, die eine Inzidenz von 1-2 % aufweisen (69).

Kolorektale Neoplasien werden als benigne oder maligne in Abhängigkeit von ihrer Invasionstiefe klassifiziert. Die Grenze bildet die Lamina muscularis mucosae. Wenn diese durchbrochen wurde und eine Invasion der Submukosa vorliegt, ist eine kolorektale Neoplasie in der Lage, Metastasen zu bilden. Dies ist in der fehlenden Versorgung durch Lymphgefäße der Lamina propria mucosae des Kolorektums begründet.

Läsionen, welche die morphologischen Karzinomkriterien erfüllen, die Submukosa aber nicht erreichen, werden als intramukosale Neoplasie oder intramukosales Karzinom klassifiziert. Nach überarbeiteter Wien-Klassifikation und WHO-Definition werden sie aber zu den benignen Läsionen gezählt. Entsprechend zeigen in die Submukosa invadierende Karzinome ein Metastasierungspotential, während benigne kolorektale Läsionen laut Definition keine Lymphknotenmetastasen zeigen (83).

#### *T1- kolorektale Frühkarzinome*

Eine Sonderstellung nehmen die T1-kolorektalen Frühkarzinome ein. Diese sind durch die alleinige bzw. ausschließliche Invasion der Submukosa charakterisiert.

Basierend auf dem Low-Risk und High-Risk-Konzept, welches das Grading, die L-Klassifikation, die Budding-Intensität und die Submukosainvasionstiefe beinhaltet, wurde die nachfolgende Einteilung entwickelt (83):

- Grading:

G1: gut differenziert	G2: mäßig differenziert
G3: schlecht differenziert	G4: entdifferenziert/ undifferenziert

- L - Klassifikation (Tumorinfiltration in Lymphgefäße):

L0: keine Lymphangiainvasion	L1: Lymphangiainvasion
------------------------------	------------------------

- Budding-Intensität (Dissoziationsgrad/Aufsplitterung der Tumorzellen an der tiefsten Invasionsfront in der Submukosa):

BI0: kein Budding	BI1: Budding
-------------------	--------------

- Messung der Submukosainvasionstiefe:

sm1-, sm2-, sm3 Stadien
-------------------------

Eine weitere Möglichkeit besteht darin, beim Polypektomiepräparat die Submukosainvasionstiefe zu messen, wobei diese auf maximal 1000 µm festgelegt wird (allerdings nur für den nicht gestielten Polypen) (83). Low-Risk-T1-Karzinome haben eine niedrigere Lymphknotenmetastasierungsrate (0 -2 %) im Gegensatz zu High-Risk-T1-Karzinomen (bis 20%) (83). Deshalb ist bei Low-Risk-T1 Karzinomen bei bewiesener Entfernung im Gesunden (R0) die lokale endoskopische Therapie ausreichend und keine nachfolgende onkologische Resektion erforderlich (83).

### *Tumorlokalisierung:*

In den vergangenen Jahren zeigen sich eine Progredienz der Kolonkarzinome und eine Regredienz der Rektumkarzinome (7).

Circa 70% der Kolonkarzinome sind im Bereich des Sigmas und des Colon ascendens lokalisiert. Die Verteilung auf Zökum, Colon ascendens und Colon transversum liegt bei jeweils 10% (7).

## **1.5. Klassifikationen**

### *Malignitätsgrad (8)*

Gliederung der Adenokarzinome nach WHO-Schema

- G1 gut differenziert
- G2 mäßiggradig differenziert
- G3 schlecht differenziert
- G4 undifferenziert

.

### *TNM- Klassifikation (8)*

Die TNM-Klassifikation unterscheidet zwischen prätherapeutischem und postoperativem bzw. pathologischem Staging. Die Stadieneinteilung erfolgt nach dem von der UICC (**U**nion **I**nternational **C**ontre le **C**ancer) erstellten TNM-System:

Primärtumor:

- T0 Keine Infiltration
- Tis Carcinoma in situ
- Tx Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T1 Tumor infiltriert Submukosa
- T2 Tumor infiltriert Muskularis propria
- T3 Tumor infiltriert Subserosa oder nicht peritonealisiertes perikolisches Gewebe
- T4 Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und/oder perforiert das viszerale Peritoneum

## Regionäre Lymphknoten

- N0 Keine Metastasen in den Lymphknoten
- N1 Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
- N2 Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten

Nach kompletter Tumorentfernung sollten über 20, mindestens jedoch 12 Lymphknoten untersucht werden.

Sollten weniger als 12 Lymphknoten als pathologisch untersucht worden sein, ist eine Angabe über den nodalen Status nicht zulässig (Nx).

## Fernmetastasen

- M0 kein Anhalt für Vorliegen von Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen
- Mx das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden

## R-Klassifikation

- R0 kein Residualtumor
- R1 mikroskopisch nachgewiesener Residualtumor
- R2 Sichtbarer Residualtumor

## 5-Jahres-Überlebensrate für kolorektale Karzinome nach TNM-Stadien nach R0-Resektion (82)

TNM- Stadium	5-Jahres-Überlebensrate
I	85 – 90 %
II	70 – 75 %
III	35 – 40 %
IV	< 5 %

## 1.6. Tumorausbreitung

Das Kolonkarzinom breitet sich lokal in das parakolische Fettgewebe aus (pT3) und kann in die benachbarten Organe direkt infiltrieren (pT4). Bei fortgeschrittenen Tumoren kann auch eine lokale peritoneale Infiltration (pT4) vorliegen. Die zwei wichtigsten Wege zur Fernmetastasierung von Kolonkarzinomen sind die Lymphabflusswege und die Blutgefäße (9).

### *Lymphogene Metastasierung*

Die Lymphknoten und Lymphgefäße sind die primären Metastasierungswege beim Kolonkarzinom. Der Lymphabfluss folgt der arteriellen Versorgung des Kolons entlang der A. ileocolica, A. colica dextra, A. colica media, A. colica sinistra und den Aa. sigmoideae (10). Die parakolischen Lymphknoten werden als regionäre Lymphknoten bezeichnet. Darüber hinaus reichende Lymphknoten z.B. paraaortale gelten als juxtaregionäre Lymphknoten und werden als Fernmetastasen bezeichnet (11-14).

### *Hämatogene Metastasierung*

Die hämatogene Metastasierung des Kolonkarzinoms erfolgt durch den venösen Abfluss über das Pfortadersystem. Dabei wird die Leber am häufigsten (30 – 40%) und die Lunge am zweithäufigsten (10%) von Metastasen befallen. Andere Lokalisationen von Metastasen sind die Nebennieren in 14%, das Skelett in 6% und das Gehirn in 8,3% (15-17).

## **1.7. Klinische Symptomatik**

Das Kolonkarzinom präsentiert sich häufig als klinisch unauffällig (15) (16).

Bei einem Befall des rechten Kolons können sich eine Symptomatik entsprechend einer Anämie, Stuhlunregelmässigkeiten sowie ein Gewichtsverlust zeigen.

Bei Patienten mit Tumorlokalisierung des linken Kolons können Symptome einer Diarrhö, einer Obstipation oder kolikartige Schmerzen auftreten. Chronische Blutungen haben hypochrome Anämien und verstärkte Ermüdbarkeit zur Folge. Gewichtsverlust und Leistungsabnahme können Parameter eines fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums sein. Im Verlauf kann es zu Komplikationen wie Ileus, Blutungen, Abszess- und Fistelbildung durch den Tumor kommen. Am häufigsten zeigen sich rektale Blutungen (45%), palpable abdominale Tumore (12%) sowie abdominelle Schmerzen (36-78%) (18) (9). Ebenso kann eine Perforation mit folgender Peritonitis und dem klinischen Bild eines akuten Abdomens auftreten (19).

## **1.8. Diagnostisches Vorgehen**

Mehrere große Fall-Kontroll-Studien zeigten, dass die Koloskopie in der Lage ist, mit einer Sensitivität von 95% und einer Spezifität von 100% Adenome/Karzinome zu detektieren (84). Sie bietet die Möglichkeit der endoskopischen Polypentfernung im gleichen Arbeitsgang. Seit 2002 sind ca. 3,5 Millionen Screeningkoloskopien durchgeführt worden, wobei bei ca. 50.000 Patienten (1,4 %) ein Karzinom im noch kurativen und prognostisch günstigerem Stadium erkannt wurde (84) (20).

Seit Einführung der Vorsorgekoloskopie in Deutschland ist es zu einem „Stadienshift“ gekommen (81) (84). Einerseits steigt die absolute Inzidenz des kolorektalen Karzinoms und andererseits nimmt die Sterblichkeit ab. Dies ist eben durch den genannten „Stadienshift“ hin zu prognostisch günstigeren Stadien bedingt.

Eine Untergruppe, die sogenannten Low-Risk-T1-Karzinome, können unter bestimmten Voraussetzungen (R0-Situation) endoskopisch abgetragen werden (69).

Die Aufarbeitung der entdeckten Karzinome entsprechend der TNM-Klassifikation war allerdings nicht Gegenstand dieser Promotionsarbeit.

Neben einer Koloskopie stehen weitere diagnostische Mittel zur Verfügung, auf die hier nur in Kürze eingegangen werden soll.

Der fäkale Okkultbluttest (FOBT) ist geeignet, die Mortalität des kolorektalen Karzinoms zu senken (21), jedoch ist die schlechte Sensivität und Spezifität dieser Methode problematisch (22). Die Ergebnisse von drei großen randomisierten Studien zeigen eine Senkung der Mortalität um 15-33% (72-74). Hingegen zeigen Towler et al. Werte um 16-23% (75).

Ein weiteres Diagnostikum stellt die CT-Kolonographie dar.

In einer frühen Vergleichstudie von Pickhardt et al. wurden die CT-Kolonographie und die optische Koloskopie in einem komplexen Studiendesign verglichen. Es zeigten sich folgende überraschende Ergebnisse in Bezug auf die größenabhängige Polypendetektionsrate (23).

#### *Adenomatöse Läsionen*

<i>Größe</i>	<i>Sensitivität CT-Kolonographie</i>	<i>Sensitivität Koloskopie</i>
10mm und größer	93,8 %	87,5%
Über 8 mm	93,9 %	91,5 %
Über 6 mm	88,7%	92,3%

Halligan und Mulhall konnten die Ergebnisse von Pickhardt et al. allerdings nicht bestätigen. Hier war die CT-Kolonografie der Koloskopie zum Teil deutlich unterlegen (24) (25). Auch in einer Studie von Innaccone et al. zeigte sich bezogen auf die Koloskopie eine Sensitivität von circa 94% und Werte für die Spezifität von 100% (71). Für die genaue Beurteilung der MR-Kolonographie ist die Anzahl der Studienergebnisse noch zu gering (26 - 28).

Eine qualitativ hochwertig ausgeführte Koloskopie ist als die zuverlässigste Methode zur Erkennung von Polypen und kolorektalen Karzinomen zu nennen.

Entscheidende Qualitätsmerkmale sind die Spiegelung bis zum Zökum sowie die gründliche Inspektion der Darmschleimhaut beim Rückzug des Endoskops.

Der Zeitraum des Rückzuges des Endoskops sollte mindestens sechs Minuten betragen (29 - 31).

Gut ausgebildete Koloskopiker sind in der Lage, auf sicherem Weg das gesamte Kolon zu untersuchen, klinisch relevante Läsionen zu identifizieren und variable technische Prozeduren sicher und ohne Komplikationen durchzuführen (32).

Die Koloskopie entspricht einer technisch anspruchsvollen und komplexen technischen Prozedur, welche ein entsprechendes Maß an Training und Erfahrung voraussetzt. Um eine hinreichend hohe Qualität der Koloskopie zu gewährleisten, ist die „Ausbildung“ des Endoskopikers so angelegt, dass er mindestens 150 Trainingskoloskopien durchführen muss, um eine adäquate Kompetenz in der diagnostischen Koloskopie zu erlangen (32).

Nach Möglichkeit sollte die Kompetenz nach objektiven Kriterien beurteilbar sein. Dafür hat die „U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer“ zwei Qualitätsmerkmale als Ziele herausgegeben: einerseits das Erreichen des Zökums bzw. des terminalen Ileums und andererseits eine Dokumentation in endoskopischen Berichten, nach Möglichkeit mit einer fotografische Dokumentation der entsprechenden „Landmarken“ (Zökumpol und Ileozökalklappe) (32).

Ferner gilt die Sichtung und Bergung der Adenome als weiteres Qualitätsmerkmal (sog. Adenom-Detektionsrate, ADR). Bei gesunden asymptomatischen Patienten sollten während einer Vorsorgekoloskopie bei 25% der Männer und bei 15% der Frauen über fünfzig Jahren Adenome entdeckt werden (33).

### **1.9. Teilnahme an der Vorsorgekoloskopie**

Die Vorsorgekoloskopie hat gezeigt, dass sie in der Lage ist, sowohl die Inzidenz als auch die Mortalität kolorektaler Karzinome zu vermindern (34) (35). Seit Oktober 2002 steht gesetzlich versicherten Patienten ab dem 55. Lebensjahr eine Vorsorgekoloskopie zu (36). Leider nutzen sie bisher weniger als 10% der Versicherten (37). Es stellt sich die Frage, warum die Teilnahme an einer „kostenlosen“ Vorsorgeuntersuchung so gering ausfällt. Im Vordergrund stehen die Angst des Patienten vor einer unangenehmen und schmerzhaften Untersuchung, sowie die Angst vor Akut- bzw. Spätkomplikationen. Wenn das Risiko im Vergleich zum Nutzen gering ist, entscheiden sich die Patienten für eine Vorsorgekoloskopie (20).

## 1.10. Vorsorgekoloskopie

Nach bisherigen Berichten wird die Vorsorgekoloskopie mit einer sehr geringen Komplikationsrate assoziiert, normalerweise im Bereich von 0.05 - 0.1 (38) (39). Jedoch haben neue retrospektive Studien und große Datenbankanalysen für Koloskopien, basierend auf Versicherungsdaten, eine höhere Rate an Komplikationen gezeigt (40 - 42).

So konnten Rabeneck et al. eine Komplikationsrate in Bezug auf Blutungen und Perforationen zwischen 1,64/1000 und 0,85/1000 zeigen.

Warren et al. unterschieden in ihrer Kohorten-Studie zwischen Screening, diagnostischer Koloskopie und Koloskopie mit Polypektomie. In Bezug auf Perforationen zeigte sich eine Rate von 0,6/1000 für alle Gruppen. Jedoch unterschieden sich die verschiedenen Gruppen bei der Komplikationsrate in Bezug auf gastrointestinale Blutungen (8,7/1000 in der Polypektomie Gruppe zu 2,1/1000 in der Screening Gruppe). Insgesamt zeigte sich ein Anstieg der Komplikationsrate bei fortgeschrittenem Alter sowie existierenden Nebenerkrankungen wie Diabetes mellitus oder Herzinsuffizienz.

Ko et al. zeigten in ihrer Studie eine Koloskopie-assoziierte Komplikationsrate von 2,01/1000 (40-42).

Eine große prospektive Studie mit klarem Fokus auf die Komplikationen der Vorsorgekoloskopie inklusive Nachsorgeterminen fehlt nach wie vor.

Neben Ergebnisparametern wie Adenomaufklärungsraten in Vorsorgekoloskopien (43) werden Komplikationen normalerweise als eine der Hauptergebnisparameter in Qualitätskontrollprogrammen verwendet (44) und herangezogen, um Schwellenzahlen für die Berechtigung chirurgischer und anderer Verfahren zu definieren. Neben diesen Bemühungen ist die Veröffentlichung von Qualitätsdaten einschließlich Komplikationen zunehmend gefragt, und es existieren zahlreiche Beispiele von vergleichenden Berichten in Krankenhaus- und Arztführern in der allgemeinen Presse (45 - 47).

Jedoch beruhen diese Daten größtenteils auf Eigenangaben und/oder Daten von Registrierungen. Eine solche Datenbank für die Vorsorgekoloskopie wird beim zentralen Forschungsinstitut für ambulante Gesundheitsvorsorge der Kassenärztlichen Bundesvereinigung in Berlin (ZI der KBV) geführt, welches seit Beginn des Programms 2002 Daten von mehr als 3,5 Millionen Vorsorgekoloskopien erfasst hat.

Publizierte Daten über Komplikationen bei Vorsorgekoloskopien enthalten allgemeine Komplikationen (0,22%), Perforationen (0,02%), Blutungen und kardiovaskuläre Vorfälle (0,05%) (48).

Die zwischen 2006 und 2008 durchgeführte prospektive Qualitätssicherungsstudie konzentrierte sich auf Komplikationen der Vorsorgekoloskopie, die von 21 Gastroenterologen in Berlin aufgezeichnet wurden. Diese verglich Studiendaten in drei Schritten der Datenerfassung mit den Daten der Routineeintragungen derselben Ärzte.

## 2. Methoden

### 2.1. Daten-Akquisition

Zwischen Oktober 2006 und März 2008 wurde in Berlin eine prospektive Studie durchgeführt. Daran nahmen 21 Gastroenterologen teil, die zur Durchführung von Vorsorgekoloskopien berechtigt waren. Alle Personen, bei denen eine Vorsorgekoloskopie vorgenommen wurde, wurden befragt, ob sie bereit seien, an dieser Qualitätssicherungsstudie teilzunehmen und gaben eine Einverständniserklärung ab. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charite (EA 02/019/07) bewilligt. Das Studienaudit und die Nachbereitung dauerten bis März 2010.

Komplikationen wurden in drei Schritten dokumentiert:

- Die behandelnden Ärzte füllten einen Fragebogen (CRF = Case Record Forms) über unmittelbare Komplikationen aus, die während und sofort nach der Koloskopie bis zur Entlassung der Patienten auftraten (Ärzte-CRF Koloskopie. CRF 1).
- Ein zweiter Fragebogen enthielt Daten, auf die die Gastroenterologen innerhalb von 30 Tagen hingewiesen wurden, nachdem die Patienten die Praxis verlassen hatten (Ärzte-CRF Nachkoloskopie. CRF 2). Die Daten beider CRF's und insbesondere die Vollständigkeit der Patientenangaben wurden in mehreren Audit-Runden in allen Praxen kontrolliert.
- Den Patienten wurden nach der Untersuchung Fragebögen mitgegeben, die sie innerhalb eines Monats zurücksendeten (Patienten-CRF. CRF 3). Dieser Bogen enthielt Fragen zu Komplikationen, Beschwerden, Krankenhausaufenthalt sowie der Patientenakzeptanz bzgl. Vorbereitung der Koloskopie und anderen logistischen Details. Beschwerden, die nicht zu Interventionen und Krankenhausaufenthalten führten, sondern welche durch die Behandlung einer Krebserkrankung entstanden waren, wurden nicht zu den Komplikationen gezählt (Definition siehe Seite 18 - 19).

## 2.2. Studienparameter

Folgende Parameter wurden in die Studie aufgenommen:

- Patientenalter, Geschlecht und Familiengeschichte
- Zökale Intubationsrate
- Anzahl und andere Charakteristika von Adenomen und anderen Polypen
- Untersuchungszeiten (Vorschieben bis zum Zökum und Rückzugsdauer)
- Qualität der Kolonvorbereitung

## 2.3. Hintergrunddaten zum Deutschen Vorsorge- Koloskopie- Register

Nach dem Ende der Studie wurden die registrierten Daten aus dem anonymisierten deutschen Zentralvorsorge-Koloskopieregister erhoben, nachdem alle teilnehmenden Gastroenterologen zugestimmt hatten. Im Jahr 2002 wurde in Deutschland ein Programm zur Qualitätssicherung eingeführt, welches u.a. die zentrale Dokumentation relevanter Daten in anonymer Form beinhaltet. Dies erfolgt im Zentralinstitut der Kassenärztlichen Vereinigung, Berlin (ZI). Diese Datensammlung basiert auf Eigenangaben der teilnehmenden Ärzte zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Koloskopie (nach Ermessen des Gastroenterologen). Bezüglich der Histologie wird die Information hauptsächlich zum Zeitpunkt der Aufnahme der Histologie erfasst. Von Krebserkrankungen und schwerwiegenden Komplikationen abgesehen, wird kein Audit durchgeführt.

### *Definition der Komplikationen:*

Komplikationen wurden nur erfasst, wenn sie allgemeinen Definitionen relevanter oder signifikanter Komplikationen entsprachen (48), wie z.B.

- Perforationen (alle Formen, die normalerweise eine chirurgische Behandlung erfordern; auch Fälle, bei denen ein direktes Hämoclipping während der Koloskopie erfolgte, wurden einbezogen),
- Größere Blutungen, die endoskopischer Intervention bedurften, entweder während der Koloskopie/ Polypektomie oder während einer zweiten Intervention wie Re-Koloskopie, Chirurgie, und/oder Krankenhauseinweisung,
- Kardiovaskuläre und respiratorische Komplikationen, die eine Intervention nötig machten, zum Abbruch der Behandlung führten oder nach Entlassung des Patienten auftraten.

Diese Definitionen waren vor Beginn der Studie unter den Studienteilnehmern vereinbart, um eine Übereinstimmung für die Studie und für ZI-Registrierungsdaten zu erreichen. Innerhalb des CRF 2 Dokuments gab es die zusätzliche Option "andere Komplikationen" in einer freien Textversion des CRF 2, um Komplikationen einzubeziehen, die die Ärzte für wichtig erachteten und die nicht in die oben genannten Kategorien (z.B. Post-Polypectomy Syndrom) passten. Wie oben erwähnt, wurden Einzelfälle durch die teilnehmenden Gastroenterologen wiederholt überprüft, um mögliche Widersprüche aufzudecken.

Der Hauptergebnisparameter dieser Studie war die aufgezeichnete Komplikationsrate während den verschiedenen Studienphasen, welche mit den ZI- Registrierungsdaten verglichen wurden. Ferner wurden weitere Details von Komplikationen (unmittelbar, verzögert, Krankenhauseinweisung) und Sterblichkeit präzise verzeichnet.

#### **2. 4. Statistische Analyse**

Ausgangseigenschaften werden als Mittel [mit der Standardabweichung (SD) und Range] für andauernde Variablen, Mengen und Prozentsätze für nominelle/ ordinale Variablen aufgezeigt. Für das Vergleichen von Prozentsätzen zwischen Gruppen wurde der Fisher´s Exakt Test (zweigeteilt) verwendet. Alle statistischen Analysen wurden mit SAS 9.1 (C) ausgeführt.

### 3. Ergebnisse

Insgesamt wurden während der Studiendauer 12.856 Vorsorgekoloskopien von den teilnehmenden Ärzten durchgeführt und 12.134 Fälle davon konnten in die Studie einbezogen werden. Die restlichen Personen willigten aus unterschiedlichen Gründen nicht in die Studie ein. Die Rücklaufquote des Patientenfragebogens (CRF-3) betrug 90,1%. Die Dropout-Rate war 9,9%. „Non Responder“ wurden schriftlich kontaktiert.

12.148 Fälle wurden durch die teilnehmenden Ärzte während der Studiendauer in die ZI-Registrierung aufgenommen. Demografische Eigenschaften der Patienten und Koloskopie- Erkenntnisse werden in **Tabelle 1** präsentiert.

#### TABELLE

**Tabelle 1:** Grundlegende Studiendaten

<b>Patienten</b>					
Anzahl		12134			
Durchschnittsalter ( $\pm$ SD)		64,5 $\pm$ 4,1 Jahre			
Prozente in Altersgruppen		55 - 64	65 - 74	75 - 84	85+
		52,5%	38,5%	8,4%	0,6%
Geschlecht		47% Männer, 53% Frauen			
Familien	KRK	7,67%			
Geschichte	Kolonpolyp	0,43%			
Medikation	Antikoagulation	1,8%			
	ASS	10,4%			
	NSAR	1,6%			
<b>Koloskopie</b>					
Kolon Sauberkeit gut/suffizient		87,5%			
Zökale Intubationsrate		98% (range 93 - 99%)			
Untersuchungs- Zeit	Einführung	8,8 $\pm$ 6,55 min			
	Rückzug	8,4 $\pm$ 5,2 min			

Koloskopie Ergebnisse	Adenomrate	0,33 (range 0,08 – 0,60)
	Pat. mit Adenomen	21,0 % (range 8 - 33 )
	Durchschnittliche Adenomgröße	0,59 cm (range 0,06 – 4,47)
	Adenome > 1 cm	20,5 % (range 10 - 25 )
	Adenome mit HGIN*	3,7 % (range 1 - 25 )
	Fortgeschrittene Adenome*	29,7 % (range 16 - 44 )
	Karzinom (n)	103

\* Von allen Adenomen. Definition von fortgeschrittenen Adenomen: Adenome > 1 cm und/oder mit villöser Histologie und/oder HGIN.

**ASS=** Acetylsalicylsäure , **NSAR =** Nicht steroidale Antirheumatika

**ADR=** Adenomrate, d.h. Patientenrate mit mindestens einem Adenom

Das Durchschnittsalter der einbezogenen Patienten betrug 64,5 +/- 4,1 Jahre, davon waren 47% männlich. Das Erreichen des Zökums betrug 98% (93 - 99%), die mittlere Rückzugszeit 8,4 +/- 5,2 Minuten. Die durchschnittliche Anzahl von Patienten mit Polypen bzw. Adenomen betrug 33% bzw. 21%. Die Adenomrate (alle Adenome/alle Patienten) errechnete sich auf 0,33. Die durchschnittliche Adenomgröße betrug 0,59 cm. 20,5% der Adenome war gleich groß oder größer als ein Zentimeter.

#### *Polypengröße:.*

In unserer Studie wurden nur Polypen von größer oder kleiner als ein Zentimeter unterschieden. Wir fanden dabei heraus, dass kleine Polypen (<= 1cm) in 43,8% der Fälle hyperplastisch sind. Ab 1 cm finden sich hyperplastische Polypen nur noch in 15,9% der Fälle. Adenome sind bei Polypen kleiner als 1 cm in 51,2% der Fälle zu finden, ab einer Größe von 1 cm schon in 72,9%. Die großen Adenome haben in 11,6% eine HGIN gegen nur 1,2% der kleinen Adenome. Ein villöses oder tubulovillöses Wachstumsmuster haben 34% der großen Adenome und nur 9,6% der kleinen.

SSA finden sich mit 0,5% der Adenome häufiger bei kleinen Polypen als bei großen. Bezogen auf alle Polypen sind die SSA sowohl bei kleinen als auch großen Polypen gleich verteilt mit 0,27%.

### *Polypenkonfiguration:*

Die Polypenkonfiguration wurde von den Untersuchern als breitbasig, flach, gestielt, sessil und auch sprossförmig bezeichnet. Die häufigste angegebene Form war breitbasig mit 44,71% gefolgt von den flachen Polypen mit 21,92% und den gestielten mit 12,94%. In 12,24% der Fälle lag keine Angabe zur Form der Polypen vor. Sessile Polypen wurden in nur 6,29% beschrieben. Am seltensten mit 1,89% waren die von nur drei Untersuchern als sprossförmig bezeichneten Polypen.

Die Aufarbeitung der Komplikationsrate in Abhängigkeit von der Polypenkonfiguration und Größe ist Gegenstand der derzeit in Auswertung befindlichen BECOP-10-Studie, die ausschließlich die Qualität der Pathologie im Rahmen der Vorsorgekoloskopie (mehr als zehntausend Pathologiebefunde) zum Thema hat.

Von den 7.211 entfernten Polypen wurden 36,7% mit der Schlinge und 58,1% mit der Zange entfernt. Keine genauen Informationen waren bei 5,2% der Polypen zu erhalten. Insgesamt wurden dabei 103 Krebserkrankungen entdeckt. Die teilnehmenden Koloskopiker hatten eine durchschnittliche Koloskopie-Erfahrung von 21,4 +/- 6,7 Jahren. Ihr jährlicher Durchschnitt an Vorsorge-Koloskopien während der Studie lag bei  $463,4 \pm 242,5$  (110 - 1005). **In Tabelle 2** werden die Komplikationsraten, die während der drei Studienabschnitte gemessen wurden wie auch die aus der ZI-Datenbank aufgezeigt.

**Tabelle 2:** Komplikationsraten dokumentiert während den verschiedenen Schritten der Studiendokumentation. Der gemessene gemeinsame Nenner für die Prozentkalkulation ist die totale Anzahl der Studienfälle (n = 12.134; siehe Text).

	Studiendaten								ZI-Register Daten	
	<b>CRF-1 CRF Koloskopie</b>		<b>CRF-2 CRF nach Koloskopie</b>		<b>CRF-3 CRF Patienten</b>		<b>Alle Studien Daten *</b>			
	<i>Total</i>	<i>KE**</i>	<i>Total</i>	<i>KE</i>	<i>Total</i>	<i>KE</i>	<i>Total</i>	<i>KE</i>	<i>Total</i>	<i>KE</i>
<b>Alle Komplikationen</b>	<b>25 (0,21%)</b>	8	<b>14 (0,11%)</b>	5	<b>17 (0,14%)</b>	10	<b>56 (0,46%)</b>	23	<b>18 (0,15%)</b>	9
Blutungen	14 (0,115%)	2	2 (0,02%)	2	1 (0,01%)	1	17 (0,14%)	5	5 (0,04%)	2
Perforationen	3 (0,02%)	3	1	1	1 (0,01%)	1	5 (0,03%)	5	3 (0,02%)	3
Kardiovask/resp	6 (0,05%)	1	9 (0,07%)	1	6 (0,05%)	4	21 (0,17%)	6	5 (0,04%)	1
Andere	2 (0,02%)	2	2 (0,02%)	1	9 (0,07%)	4	13 (0,11%)	7	5 (0,04%)	3

\*\* KE = Fälle die zur Krankenhauseinweisung führten.

Erklärungen der verschiedenen CRF´s gemäß dem Zeitpunkt der Datenerfassung.

CRF-1 ist das Arzt-CRF mit Koloskopiedaten bis zu dem Zeitpunkt, an dem der Patient die Praxis verlassen hat (Arzt-CRF Koloskopie)

CRF-2 ist das Arzt-CRF mit späteren Informationen über den Patientenverlauf, soweit sie dem Arzt bekannt wurden (Arzt CRF nach Koloskopie)

CRF-3 basiert auf geprüften Daten der Patienten-Fragebögen (CRF Patient).

Es zeigt sich, dass Komplikationen von 0,15% in der ZI-Registrierung auf 0,46% steigen, wenn alle Informationsquellen zusammen genommen werden. Verglichen mit der ZI-Registrierung waren die Komplikationen in der Studie 3,1-fach höher bei allen Komplikationen, 3,4-fach höher bei Blutungen, 1,7-fach höher bei Perforationen und 4,2-fach höher bei kardiovaskulären Komplikationen.

Es sollte erwähnt werden, dass je ein Fall von Perforation nach Polypektomie und eine kardiovaskuläre Komplikation in den Daten der ZI-Registrierung enthalten waren, jedoch diese beiden Patienten an der Studie nicht teilnahmen. Dies ist durch die fehlende Patienten-Einverständniserklärung, an der Studie teilzunehmen, begründet. In einem weiteren Fall wurde eine Perforation im ZI verzeichnet, jedoch nicht in dem CRF der Studie und der Patient wurde in ein Krankenhaus überwiesen. Es stellte sich heraus, dass keine Perforation vorlag und der Patient entlassen werden konnte (falsch-positiver Fall).

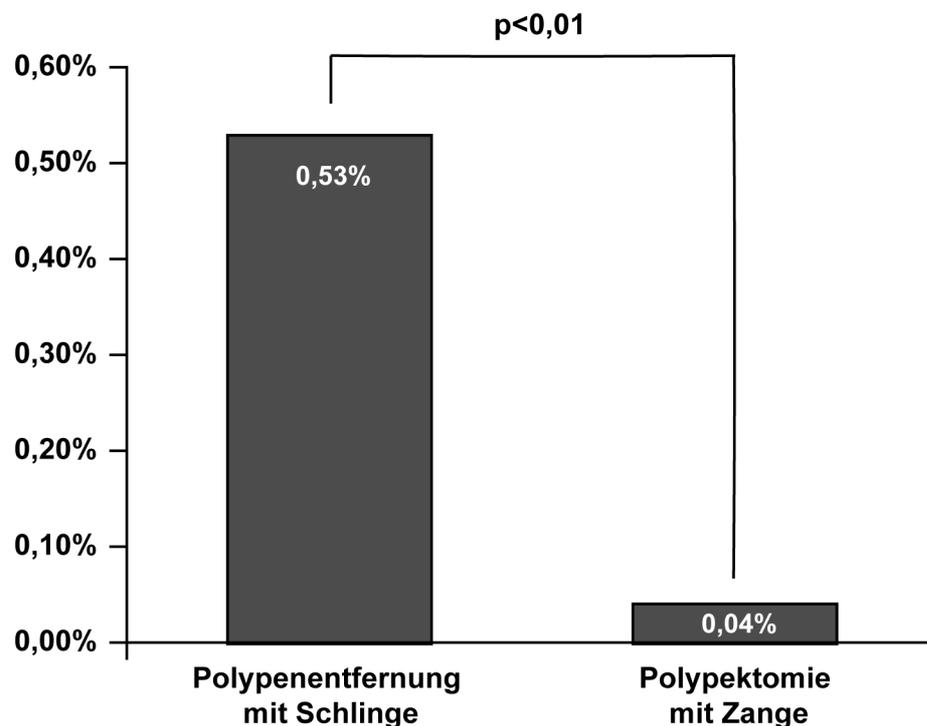
Es zeigte sich ein Unterschied der Studiendaten gegenüber den ZI-Registrierungsdaten für die Perforationen von 0,03% gegenüber 0,02%, bzw. für die kardiovaskulären Komplikationen von 0,17% gegenüber 0,04%.

Nur die Hälfte der Patienten mit Blutungsepisoden wurde in ein Krankenhaus eingewiesen. Dies wurde erforderlich bei wiederauftretenden Blutungen und bei notwendiger Beobachtung nach der Blutstillung. Hingegen wurden alle Perforationen und die Mehrheit der Patienten mit Herz/Kreislauf- und Atmungskomplikationen in ein Krankenhaus eingewiesen. Wenn lediglich Komplikationen analysiert wurden, die zur Krankenhauseinweisung führten, gab es ähnliche Raten der Untererfassung: zwischen Studien- und Registrierungsdaten 9 vs. 23 für alle Komplikationen (39%), 2 vs. 5 für Blutungen (40%) und 3 vs. 5 für Perforationen (60%). Allgemein war die Aufnahmequote in der kompletten Patientenpopulation (41% in der Studie und 50% in der Registrierung) sowie in den Untergruppen (**Tabelle 2**) ähnlich.

Bemerkenswerterweise zeigten sich nur 2 der 6 Perforationen in der Studie (ein Patient nahm aus oben genannten Gründen nicht an der Studie teil) und der Registrierung nach Polypektomie. Von diesen trat eine bei einer ersten Koloskopie auf, als ein 25 mm großes Adenom entfernt wurde. Im zweiten Fall kam es zu einer Perforation bei einer Wiederholungskoloskopie durch denselben Koloskopiker im Krankenhaus, nachdem er ein 26mm großes Adenom mit HGIN entfernt hatte. Es könnte strittig sein, ob diese Komplikation unmittelbar der Vorsorgekoloskopie zuzuschreiben ist, aber es geschah infolge der Vorsorgekoloskopie.

Die übrigen vier Perforationsfälle waren das Ergebnis von Koloskopien ohne stattgehabte Polypektomien. 4/6 wurden sofort erkannt, während in zwei Fällen die Patienten nach der Koloskopie und ihrer Entlassung Beschwerden angaben und die Perforation 24 und 48 Stunden später im Krankenhaus diagnostiziert wurde.

Blutungen zeigten sich in 0,53% (14/2647) der Fälle nach der Polypenentfernung mit der Schlinge, und in 0,04% (2/4187) der Fälle nach Zangenentfernung ( $p < 0,01$ ). (**Abb.1**)



**Abb.1:** Blutungsinzidenz nach Polypektomieverfahren

Von den 6.506 Fällen mit Polypektomie ohne jede Antikoagulation traten 12 Blutungen auf (0,18%). Unter NSAR kam es bei 3 von 764 Polypektomie-Fällen zu Blutungen (0,4%). Die letztgenannte Rate zeigte einen signifikanten Unterschied zu der Gruppe ohne jede Antikoagulations-Medikation (0,4% vs. 0,18%,  $p < 0,01$ ). Diese Abweichung war unabhängig von den Polypektomie-Methoden (Zange vs. Schlinge,  $p = 0,26$ ).

Ingesamt traten 56 Fälle von Komplikationen auf, wovon aber nur 18 bei den Registrierungsdaten erschienen. Die genauen Details zu den Komplikationen aus den Studiendaten und das jeweilige Komplikationsmanagement zeigt **Tabelle 3**. Bei den Blutungen traten die meisten sofort nach Polypektomie auf. Diese konnten in derselben Sitzung oder bei den meisten durch eine Zweitintervention in der Regel mit erneuter Elektroschlingenanwendung erfolgreich zum Stehen gebracht werden.

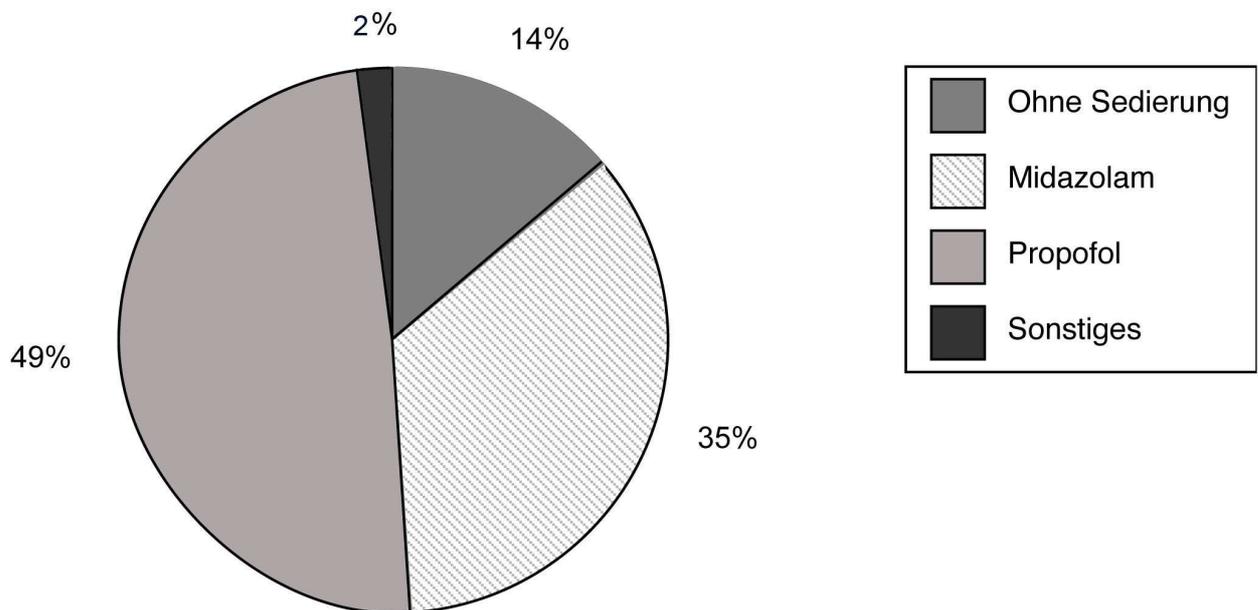
**Tabelle 3:** Details von Komplikationen (Nur Studiendaten).

	<b>Alle Fälle</b>	<b>CRF-1 CRF der Koloskopie</b>	<b>CRF-2 CRF nach Koloskopie</b>	<b>CRF-3 CRF des Patienten</b>
<b>Blutungen, alle Fälle</b>	<b>17</b>	<b>14</b>	<b>2</b>	<b>1</b>
<i>Nach Polypektomie</i>	17	14	2	1
• Unmittelbar	14	14	0	0
• Verspätet	3	0	2	1
<i>Methode der Polypektomie</i>				
• Schlinge	14	11	2	1
• Zange	2	2	0	0
• Nicht spezifiziert	1	1	0	0
<i>Therapie/Intervention</i>				
• Erfolgreiche Hämostase	17	14	2	1
• Zweite Intervention	13	10	2	1
<b>Perforation, alle Fälle</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<i>Nach Polypektomie</i>	2	1	1	0
<i>Zeitverlauf</i>				
• Unmittelbar	3	3	0	0
• Verspätet	2	0	1	1
<i>Methode der Polypektomie</i>				
• Schlinge	2	1	1	0
• Zange	1	1	0	0
• Nicht spezifiziert	2	1	0	1
<i>Therapie/Intervention</i>				
• Erfolgreicher Endverschluss	0	0	0	0
• Chirurgie	5	3	1	1

<b>Kardiovaskulär</b>	<b>21</b>	<b>6</b>	<b>9</b>	<b>6</b>
• Unmittelbar	6	6	0	0
• Verspätet	15	0	9	6
<b>Andere*</b>	<b>13</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>9</b>

\* dies waren 11x lokaler Peritonismus und Bauchschmerzen (von diesen 2 x mit Fieber),  
1 x linksseitiger Hüftgelenksschmerz (in der CRF-2 Gruppe), 1 x vermuteter Ileus  
(im Krankenhaus nicht verifiziert, in der CRF 3 Gruppe).

14% der Patienten erhielten keine Sedierung (n=1729). In dieser Gruppe zeigten sich drei Komplikationen. Auf Midazolam basierende Therapien ohne Propofol wurden bei 35% der Patienten (n=4284), auf Propofol basierende Therapien bei 49% (n=5958) verwendet. 2% der Patienten (n=162) waren in keines dieser Regime einzuordnen **(siehe Abb. 2)**.



**Abb.2:** Sedierungsregime bei der Vorsorgekoloskopie

Komplikationen waren in den Propofol-Sedierungsgruppen (0,13%) verglichen mit der Midazolam-Sedierungsgruppe (0,42%) deutlich niedriger. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ( $p=0,016$ ) (siehe Abb.3).

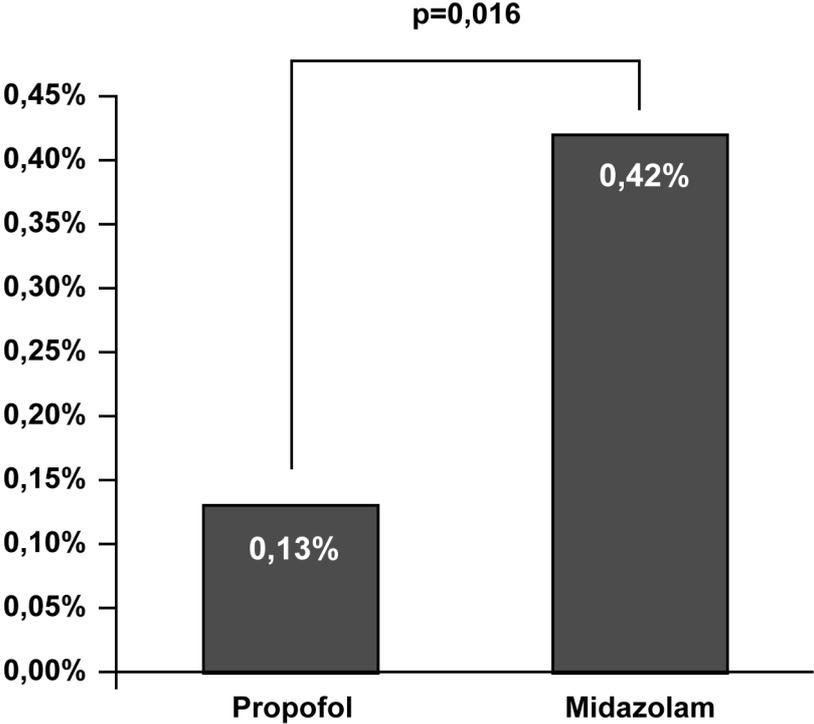


Abb.3: Komplikationsraten der verschiedenen Sedierungsregime

## **Adenomdetektionsraten (ADR)**

Die mittlere Adenomdetektionsrate aller Ärzte, die auf diesen Studienfällen basierten, (n=12134) war 21%. Die Rate, die auf den ZI Registrierungsdaten basierten (N=12148), betrug 20,5% (p=0.18). Signifikante Unterschiede der Adenomraten beider Datensammlungen wurden bei nur 5 von 21 teilnehmenden Kollegen gefunden. Diese Differenzen waren grenzwertig signifikant. ( p=0.045; ADR 15.2 vs. 18.3%)

Ein Fall beruht womöglich auf einem unbekanntem Fehler in der Datendokumentation. (ADR 25,3% in der Studie vs. 8,5% in der Registrierung). Ein weiterer Fall beruht womöglich auf einem Datentransferfehler. In den drei verbleibenden Fällen gab es Unterschiede der ADR zwischen 15 und 40% ohne nachvollziehbaren Grund. Diese drei Kollegen umfassten 14,2% der Adenomdetektions-Datensätze aller 21 teilnehmenden Ärzte dieser Studie.

#### 4. Diskussion

Einer der Gründe, weshalb die Koloskopie die bevorzugte Methode zur kolorektalen Krebsvorsorgeuntersuchung darstellt, ist die sehr geringe Komplikationsrate (39-42). In Ländern wie Deutschland wurden neben allgemeiner Kostenerstattung auch Qualitätssicherungsmaßnahmen eingeführt. Dadurch entstand die öffentliche Forderung, diese Qualitätsdaten den Patienten und bezugnehmenden Ärzten zugänglich zu machen; dies betrifft tatsächlich eine Vielzahl meist chirurgischer Prozeduren (45) (46). Kürzlich wurde ein Ratgeber für Krankenhäuser und niedergelassene Ärzte von einer Berliner Tageszeitung veröffentlicht, in dem ebenfalls Daten über die Vorsorgekoloskopie enthalten waren (47). Jedoch wurde die Methodik weder klar definiert noch geprüft. Es scheint denkbar, dass bestehender Druck aus wirtschaftlichen Aspekten und Konkurrenz sich kontraproduktiv auf die Genauigkeit der Dokumentation von Komplikationen auswirkt. Noch wichtiger ist, dass Komplikationen eines diagnostischen Tests, der als ambulantes Heilverfahren durchgeführt wird, dem behandelnden Arzt entgehen können. Also sollten, wenn Komplikationsraten veröffentlicht werden, die Dokumentation standardisiert und bis zu einem gewissen Grad auch geprüft werden.

Unsere Studie zeigt, dass Berichte über Komplikationen zum Zeitpunkt der Koloskopie (CRF 1) nur 25/56 (44.6%) aller Ereignisse erklärte. Der Bericht über alle nachteiligen Ereignisse, die dem Endoskopiker während der Koloskopie und unmittelbar danach bekannt wurden [noch während des Praxisaufenthaltes (Überwachungsphase im Aufwachraum oder anschließend) (CRF 1+2)], begründen immerhin 39/56 (69%) der Fälle. Durch die Patienten-CRFs (CRF 3) werden weitere 17/56 (30%) an Komplikationen manifest. Deshalb wird jede Bewertung von Komplikationen, die lediglich durch den Endoskopiker alleine getroffen wird, die wahre Komplikationsrate deutlich unterbewerten. In den ZI-Registerdaten wurde eine aktuelle Komplikationsrate von lediglich 18/56 (32%) erfasst. Folgernd bedeutet dies, dass die ZI-Registerdaten zur Gewinnung von Komplikationsraten, die „wahre“ Rate erheblich unterschätzt.

Die Komplikationsraten in Bezug auf die verschiedenen Formen der Komplikationen zeigten unterschiedlich große Differenzen: so wurden zum Beispiel bei Perforationen 40% der Fälle (2/5) nicht in die ZI-Registerdaten aufgenommen.

Neben anderen Faktoren sind diese Abweichungen abhängig vom Zeitpunkt der Dokumentation. Diese Differenz wurde im Gegensatz zu den ZI-Registerdaten in der Studie klar definiert. Es sind zusammenfassend standardisierte Methoden vonnöten, um über nachteilige Ereignisse auch nach der Koloskopie zu berichten und diese zu dokumentieren. Dies verlangt Standarddefinitionen von Schlüsselereignissen und eine Methode, die die Patienten über mindestens 30 Tage auch nach Abschluss der Prozedur weiter verfolgt.

Die gesamten Komplikationsraten betragen 0,15% in der Registrierung und 0,21% in der ersten Studien-CRF, welche den Zeitraum bis zur Patientenentlassung aus der Praxis nach der Koloskopie abdeckte. Der Unterschied mag nicht massiv erscheinen, ist aber äquivalent mit einem Anstieg von 40%. Wenn also beide Arzt-CRF's kombiniert werden, d.h. die Informationen sowohl vom Tag der Endoskopie, als auch jene im Verlauf von 30 Tagen, beträgt der Anstieg der Komplikationen das Zweifache (von 0,15% auf 0,32%). Durch das zusätzliche Feedback von Patienten beobachteten wir im Vergleich zur anfänglich berichteten Komplikationsrate eine weitere Zunahme auf das Dreifache (von 0,15% auf 0,46%).

Als Nebeneffekt zeigt unsere Studie des Weiteren in Bezug auf die Sedierungsregime eine deutlich geringere Komplikationsrate bei Propofol im Vergleich zu Midazolam. Dies war jedoch nicht primäres Studienziel.

Unsere Studien-Komplikationsergebnisse sind außerdem wesentlich höher als in den meisten früheren Veröffentlichungen. Die vorherigen Studien, die jüngst in einer Metaanalyse (39) zusammengefasst wurden, registrierten entweder überhaupt keine Komplikationen (49-51), hatten eine Komplikationsrate von null (52) (53) oder berichteten über Raten unter 0,01% (54-58). Eine weitere neuere Studie mit einer 30-tägigen Nachsorge berichtete über keinerlei Komplikationen bei 1.244 Vorsorgekoloskopien (38). Schließlich zeigt eine neue große Datenbankanalyse, einschließlich einer 7- und 30-tägigen Nachsorge sehr niedrige Komplikationsraten, nämlich 0,2%, was weniger als die Hälfte der Ergebnisse unserer Studie entspricht. In diese Studie wurden sowohl Vorsorge- als auch diagnostische Koloskopien eingeschlossen, und weniger als die Hälfte der berechtigten Patienten (18.271 von 40.637) wurden analysiert (42). Die Bedingungen der Datenerfassung dieser Publikation mögen unterschiedlich sein von der einer prospektiven Studie. Sie sind allerdings mit dem Qualitätssicherungsmaß der deutschen zentralen ZI-Registrierung vergleichbar. Unsere Studie hat darüber hinaus die bemerkenswerte Verbesserung einer exakten Patientennachsorge gezeigt.

Zusammenfassend waren die Komplikationsraten in früheren Studien sehr niedrig, größtenteils zwischen 0,01 - 0,2%, jedoch legten die meisten dieser Studien ihren Hauptfokus weder auf Koloskopiekomplikationen, noch berichteten sie ausführlich über die Methodik, wie Komplikationen registriert wurden. Ausführliche Studien, die die Komplikationsraten mit der Methodik der Datenerfassung aufeinander beziehen, sind nicht verfügbar. So ist es keine Überraschung, dass mit zunehmender Genauigkeit der Datenerfassung die Komplikationsrate ansteigt.

Eine weitere große prospektive Studie ist die Münchener Polypektomie-Studie. Hierbei traten bei 3976 Polypektomien in 9,7 % der Fälle innerhalb von 30 Tagen Komplikationen auf. Es wurde zwischen Major Komplikationen wie Perforation und klinisch relevanten Blutungen und Minor Komplikationen, welche keine Folgeintervention, Bluttransfusion oder chirurgische Intervention zur Folge hatten und welche konservativ endoskopisch beherrschbar waren, unterschieden.

75% der Komplikationen wurden zu den Minor Komplikationen gezählt und über 90% dieser Komplikationen waren konservativ endoskopisch beherrschbar (76).

Es zeigte sich auch in einer ERCP-Studie, bei der eine 30-tägige Nachsorge erfolgte, wesentlich höhere Komplikationsraten (59), als vorher berichtet wurde (60).

Selbst wenn solche Zunahmen durch die bessere Datenerfassung innerhalb einer Studie, verglichen mit den derzeitigen Qualitätssicherungsprogrammen, zu erwarten sind, so hat unsere Studie einen Haupteinfluss auf die Frage, wie Komplikationen zukünftig registriert und wie darüber in Qualitätssicherungsprogrammen (61) berichtet werden sollte.

Diese werden schließlich öffentlich verfügbar sein und zur Zertifizierung sowie für Marketingzwecke verwendet werden. Wie zu erwarten war, ist der freiwillige Bericht über Komplikationen unvollständig. Unterschiede zwischen den Ärzten können daher tatsächliche Unterschiede sein oder sind in der unterschiedlichen Dokumentationsdisziplin begründet.

Die Qualitätssicherung der Datenerfassung und der Audits sollte standardisiert sowie im Vergleich zur Ergebnisqualität und Komplikationsdaten veröffentlicht werden. Nur dann können vergleichende Daten in Bezug auf Methodik und genaue Untersuchung der Datenerfassung gegeneinander abgewogen werden. Solche Standardisierungen könnten auf zwei unterschiedliche Arten erfolgen:

Der eine Ansatz besteht darin, dass signifikante Ereignisse, die zu ungeplanten endoskopischen Interventionen z.B. bei Blutungen und Perforationen oder zu Krankenhausaufenthalten, der Gabe von Bluttransfusionen und zu chirurgischen Interventionen führen, registriert werden. Bei dem anderen Ansatz, den auch unsere Studie zusätzlich verfolgte, wird das Patienten-Feedback in das reguläre Qualitätssicherungsprogramm integriert. Zum Beispiel könnte hier eine mögliche Standardisierung im Rahmen eines regulären Qualitätssicherungsprogrammes wie in der hier vorgelegten Arbeit in einer zusätzlichen Datenerfassung 30 Tage nach durchgeführter Vorsorgekoloskopie liegen. Grundsätzlich wäre es wünschenswert, dass bei solchen Datensicherungs-Maßnahmen auch ein Abgleich dieser Koloskopie-Komplikationsdaten mit denjenigen Krankenhausdaten stattfindet, die aus diesen Komplikationen, wie z.B. resektive Chirurgie oder chirurgische Übernähungen nach Kolonperforationen resultieren. Hierdurch würde das Gesamtbild der relevanten Vorsorgekoloskopie-Komplikationen auch repräsentativ bleiben.

## 5. Zusammenfassung

Die Vorsorgekoloskopie ist eine etablierte Methode zur Prävention kolorektaler Karzinome. In Deutschland wird die Vorsorgekoloskopie begleitet durch ein Qualitätssicherungsprogramm des Zentralinstitutes der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (ZI der KBV) in Berlin, in dem Outcome-Parameter, wie die Adenomdetektionsrate und die Komplikationen registriert werden. Um die Validität dieses Qualitätssicherungsprogramms zu analysieren, wurden die ZI-Outcome-Daten mit denen unserer prospektiven Studie verglichen. Die Vorsorgekoloskopiedaten von 21 niedergelassenen Gastroenterologen wurden in einem Zeitraum von 18 Monaten in Bezug auf Adenomrate (ADR, Rate der Patienten mit mindestens einem Adenom) und Komplikationen analysiert. Sie wurden verglichen mit denen einer prospektiven Studie, welche dieselben Gastroenterologen während desselben Zeitraumes durchführten. Die Komplikationen wurden in drei Schritten dokumentiert: Die Endoskopiker füllten in einem ersten Schritt einen Fragebogen (CRF = Case Record Form) über unmittelbare Komplikationen aus, die während und sofort nach der Koloskopie bis zur Entlassung der Patienten aus der Praxis auftraten (Ärzte-CRF Koloskopie. CRF 1). Ein zweiter Fragebogen enthielt Komplikationsdaten nur für bekanntgewordene Komplikationen nach Entlassung aus der Praxis bis zu einem Zeitintervall von 30 Tagen hiernach (Ärzte-CRF mit Nachbeobachtungsphase. CRF 2). Den Patienten wurden nach der Untersuchung Fragebögen mitgegeben, die sie innerhalb eines Monats zurücksendeten (Patienten-CRF. CRF 3), mit Fragen zu Komplikationen, interventionsbedingten Beschwerden, einem möglichen Krankenhausaufenthalt, Akzeptanz der Koloskopiedurchführung und der Vorbereitung zur Koloskopie (Darmreinigung), sowie anderen logistischen Details (Rücklaufquote: 90,1%).

12.134 Studien-Vorsorgekoloskopien und 12.148 ZI-Registrierungsfälle wurden verglichen (mittleres Alter 64.5 Jahre; 47% Männer, 53% Frauen). Die ADR war ähnlich zwischen den Studien- und den ZI-Daten (21.0% vs. 20.5%;  $p=0.18$ ). Hingegen war die Komplikationsrate in der prospektiven Studie dreifach höher (0.46% vs. 0.15%). Das bisher in Deutschland durchgeführte nationale Qualitätssicherungsprogramm für die Vorsorgekoloskopie liefert zwar annähernd genaue Outcome-Daten in Bezug auf die Adenomrate. Bei den Komplikationen werden allerdings nicht alle Fälle adäquat erfasst. Wie unsere Arbeit zeigt, existiert eine nicht unerhebliche Dunkelziffer. Es sind also standardisierte Methoden auch für die nachteiligen Ereignisse nach der Koloskopie vonnöten. Diese sollten entsprechend dokumentiert werden.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Robert Koch Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). Krebs in Deutschland 2007/2008. Berlin 2012;8:12-40.
2. Levin B, Liebermann D, McFarland B, et al. Screening and Surveillance for the Early Detection of Colorectal Cancer and Adenomatous Polyps. *Cancer J Clin.* 2008;58:130-160.
3. Johns LE, Houston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:2992-3003.
4. Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, et al. Update S3-Guideline "Colorectal Cancer". *Gastroenterol.* 2008;46:1-73.
5. Becker HD, Hohenberger W, Junginger T, et al. Chirurgische Onkologie. Kolonkarzinom. Thieme Verlag 2001:399-438.
6. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, et al. Colorectal carcinoma. diagnostic, prognostic and molecular features. *Mod Pathol.* 2003;16:376-388.
7. Schalhorn A, Siebeck M, Bumm R, et al. Kolonkarzinome. Manual Gastrointestinale Tumoren. 2005;215-243.
8. Wittekind Ch, Meyer HJ. TNM Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage. Wiley-VCH, Weinheim 2010:94-100.
9. Curley SA, Evans DB, Ames FG. Resection for cure of carcinoma of the colon directly invading the duodenum or pancreatic head. *J. Am. Coll. Surg.* 1994; 179:587-592.
10. Jinnai D. In: Golligher JC. Surgery of the Anus, Rectum and Colon. London Bailliere Tindall.1984;4:447.
11. Handly WS. The surgery of the lymphatic system. *Br. Med.* 1910;1:922-928.
12. Hirokazu Y, Kiyoshi S, Hiroki T, et al. Analysis of vascular anatomy and lymph node metastases warrants radical segmental bowel resection for colon cancer. *World J. Surg.* 1997;21:109-115.
13. Michels NA, Siddharth P, Kornblith PL et al. The variant blood supply to the small and large intestines: its importance in regional resections. A new anatomic study on four hundred dissections with a complete review of the literature. *J. Int. Coll.Surg.* 1963;39:127-132.
14. Watson P, Lynch HT. Extracolonic cancer in hereditary non polyposis colorectal cancer. *Cancer* 1993;71:677-685.

15. Besbeas S, Stearns MW. Osseous metastases from carcinomas of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*.1978;21:266-268.
16. Cedermark BJ, Schultz SS, Bakshi S, et al. The value of liver scan in the follow up study of patients with adenocarcinoma of the colon and rectum. *Surg. Gynec. Obstet.*1977;144:745-748.
17. Minsky BD, Mies C, Rich TA, et al. Potentially curative surgery of colon cancer: patterns of failure and survival. *J. Clin.Oncol.*1988;6:106-118.
18. Curley SA, Carlson GW, Shumate CR, et al. Extended resection for locally advanced colorectal carcinoma. *Am.J. Surg.*1992;163:553-559.
19. Harder F, von Flüe M. Kolon. In: Siewert JR (Hrsg.) *Chirurgie*. Springer Verlag. 1998;7:623-642.
20. Hüppe D, Hartmann H, Felten G, et al. Effectiveness of Screening Colonoscopy in a Community-Based Study. *Gastroenterol.* 2008;46:193-200.
21. Winawer SJ, Flehinger BJ, Schottenfeld D, et al. Screening for colorectal cancer with fecal occult blood testing and sigmoidoscopy. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1311-1318.
22. Lieberman DA, Weiss DG. One-time screening for colorectal cancer with fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J. Med* 2001;345:555-560.
23. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med* 2003;349:2191-2200.
24. Halligan S, Altman DG, Taylor SA, et al. CT colonography in the detection of colorectal polyps and cancer: systematic review, meta-analysis, and proposes minimum data set for study level reporting. *Radiology* 2005;237:893-904.
25. Mulhall BP, Veerappan GR, Jackson JL. Meta-analysis. computed tomographic colonography. *Ann Intern Med* 2005;142:635-650.
26. Purkayastha S, Tekkis PP, Athanasiou T, et al. Magnetic resonance colonography versus colonoscopy as a diagnostic investigation for colorectal cancer. a meta-analysis. *Clin Radiol* 2005;60:980-989.
27. Hartmann D, Bassler B, Schilling D, et al. Colorectal polyps. Detection with dark-lumen MR colonography versus conventional colonoscopy. *Radiology* 2006;238:143-149.

28. Florie J, Jensch S, Nievelstein RA, et al. MR colonography with limited bowel preparation compared with optical colonoscopy in patients at increased risk for colorectal cancer. *Radiology* 2007;243:122-131.
29. Rex DK, Bond HJ, Winawer S, et al. Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy. Recommendations of the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1296-1308.
30. Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, et al. Colonoscopy withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med* 2006; 355:2533-2541.
31. Simmons DT, Harewood GC, Baron TH, et al. Impact of endoscopist withdrawal speed on polyp yield. Implications for optimal colonoscopy withdrawal time. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:965-971.
32. Lee SH, Chung IK, Kim SJ, et al. An adequate level of training for technical competence in screening and diagnostic colonoscopy. a prospective multicenter evaluation of the learning curve. *Gastrointest Endoscopy* 2008;67:683-9.
33. Li J, Nadel MR, Poppell CF, et al. Quality assessment of colonoscopy reporting. Results from a statewide cancer screening program. *Diagn Ther Endosc* 2010: Epub 2010 Sep 28.
34. Imperiale TF, Glowinski EA, Lin-Cooper C, et al. Five-year risk of colorectal neoplasia after negative screening colonoscopy. *N Engl J Med* 2008;359:1218-24.
35. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993;329:1977-1981.
36. Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krebserkrankungen. *Dtsch. Ärzteblatt* 2002;11:518-521.
37. Becker F, Nusko G, Welke J, et al. Follow-up after colorectal polypectomy. A benefit-risk analysis of German surveillance recommendations. *Int J Colorectal Dis* 2007;22: 929-939.
38. Lin OS, Kozarek RA, Schembre DB, et al. Screening colonoscopy in very elderly patients. Prevalence of neoplasia and estimated impact on life expectancy. *JAMA*. 2006;295:2357-2365.
39. Niv Y, Hazazi R, Levi Z, et al. Screening colonoscopy for colorectal cancer in asymptomatic people. A meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2008;53:3049-3054.

40. Rabeneck L, Paszat LF, Hilsden RJ, et al. Bleeding and perforation after outpatient colonoscopy and their risk factors in usual clinical practice. *Gastroenterology*. 2008;135:1899-1906.
41. Warren JL, Klabunde CN, Mariotto AB, et al. Adverse events after outpatient colonoscopy in the Medicare population. *Ann Intern Med*. 2009;150:849-857.
42. Ko CW, Riffle S, Michaels L, et al. Serious complications within 30 days of screening and surveillance colonoscopy are uncommon. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:166-173.
43. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med*. 2010;362:1795-1803.
44. Smith RA, Cokkinides V, Brooks D, et al. Cancer screening in the United States, 2010. AQ review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2010;60:99-119.
45. Healthgrade. Guiding Americans to their best health. (Zugriff am 17.05.2011, <http://www.healthgrades.com>).
46. Der Tagesspiegel. Der Klinikführer Berlin 2009. (Zugriff am 17.05.2011, <http://www.tagesspiegel.de/der-klinikfuehrer-berlin-2009/1829928.html>).
47. Der Tagesspiegel. Praktische Hilfe. Berlin 2009. (Zugriff am 17.05.2011, <http://www.tagesspiegel.de/berlin/praktische-hilfe/1640568.html>).
48. Zentralinstitut der Kassenärztlichen Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. Projekt wissenschaftliche Begleitung von Früherkennungs-Koloskopien in Deutschland. 2010. (Zugriff am 17.05.2011, [http://www.zi-berlin.de/cms/fileadmin/images/content/PDFs\\_alle/Darmkrebsfrueherk\\_Bericht.pdf](http://www.zi-berlin.de/cms/fileadmin/images/content/PDFs_alle/Darmkrebsfrueherk_Bericht.pdf)).
49. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, et al. Results of screening colonoscopy among persons 40 to 49 years of age. *N Engl J Med* 2002;346:1781–1785.
50. Ibanez MB, Munoz-Navas MA, Dugue JM, et al. Diagnostic value of distal colonic polyps for prediction of advanced proximal neoplasia in an average-risk population undergoing screening colonoscopy. *N Engl J Med* 2004;59:634–641.
51. Chiu HM, Wang HP, Lee YC, et al. A prospective study of the frequency and the topographical distribution of colon neoplasia in asymptomatic average-risk Chinese adults as determined by colonoscopic screening. *Gastrointest Endoscopy* 2005;61:547–553.
52. Schoenfeld P, Cash B, Flood A, et al. Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. *N Engl J Med* 2005;352:2061–2068.

53. Strul H, Kariv R, Leshno M, et al. The prevalence rate and anatomic location of colorectal adenoma and cancer detected by colonoscopy in average-risk individuals aged 40–80 years. *Am J Gastro* 2006;101:255–262.
54. Rogge JD, Elmore MF, Mahoney SJ, et al. Low-cost, office-based, screening colonoscopy. *Am J Gastro* 1994;89:1775–1780.
55. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, et al. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:162–168.
56. Imperiale TF, Wagner DR, Ching Y, et al. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* 2000;343:169–174.
57. Soon MS, Kozarek RA, Ayub K, et al. Screening colonoscopy in Chinese and Western patients. A comparative study. *Am J Gastro* 2005;100:2749–2755.
58. Regula J, Rupinski M, Kraszewska E, et al. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 2006;355:1863–1872.
59. Christensen M, Matzen P, Schulze S, et al. Complications of ERCP. A prospective study. *Gastrointest Endosc* 2004;60:721-731.
60. Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, et al. Incidence rates of post-ERCP complications. A systematic survey of prospective studies. *Am J Gastro* 2007;102:1781-1788.
61. Naylor G, Gatta L, Butler A, et al. Setting up a quality assurance program in endoscopy. *Endoscopy* 2003;35:701-717.
62. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759-767.
63. Schmiegel WH. Onkogene und Tumorsuppressorgene. Genetische Veränderungen markieren die Adenom-Karzinom-Sequenz. *Internist* 1991;32:315-329.
64. Lane DP. P53, guardian of the genome. *Nature* 1992;358:15-16.
65. Jungck M, Friedl W, Propping P. Erblisch bedingte gastrointestinale Tumorerkrankungen. *Internist* 1999;40:502-512.
66. De la Chapelle A. Genetic predisposition to colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2004;4:769-780.
67. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007;50:113-130.

68. Goldstein NS. Serrated pathway and APC (Conventional)-type colorectal polyps. Molecular-morphologic correlations, genetic pathway and implications for classification. *Am J Clin Pathol* 2006;125:146-153.
69. Barreton GB, Tannapfel A, Schmitt W. Standardisierte und strukturierte histopathologische Befundung kolorektaler Polypen. *Pathologe* 2011;32:289-296.
70. Holinski-Feder E, Morak M. Hyperplastische Polypen, sessile serratierte Adenome, konventionelle Adenom: Molekulare Pathways und deren klinische Relevanz. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen* 2010;8:18-25.
71. Iannaccone R, Catalano C, Mangiapane F. Colorectal polyps: detection with low-dose multi-detector row helical CT Colonography versus two sequential Colonoscopies. *Radiology* 2005; 237:927-937.
72. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996;348:1472–1477.
73. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, et al. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996;348:1467–1471.
74. Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993;328:1365–1371.
75. Towler B, Irwing L, Glasziou P, et al. A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *BMJ* 1998;317:559-565.
76. Heldwein W, Dollhopf M, Rösch T, et al. The Munich Polypectomy Study (MUPS) Prospective Analysis of Complications and Risk Factors in 4000 Colonic Snare Polypectomies. *Endoscopy* 2005;37:1116-1122.
77. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, et al. The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology* 1990;98:371–379.
78. Jorgensen OD, Kronborg O, Fenger C. The Funen Adenoma Follow-Up Study. Characteristics of patients and initial adenomas in relation to severe dysplasia. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:239–243.
79. Hermanek P, Frühmorgen P, Guggenmoos-Holzmann J, et al. The Malignant Potential of Colorectal Polyps- A New Statistical Approach. *Endoscopy* 1983;15:16-20.

80. Herzog J, Eickhoff A, Riemann JF. Neue Testverfahren in der Präventionsstrategie des kolorektalen Karzinoms. Dtsch Med Wochenschr 2012;137:1814-1817.
81. Pox CP, Altenhofen L, Brenner H, et al. Efficacy of a Nationwide Screening Colonoscopy Programm for Colorectal Cancer. Gastroenterology 2012;142:1460-1467.
82. Baldus SE. Klinisch-pathologische und molekulare Prognosefaktoren kolorektaler Karzinome. Pathologe 2003;24:49-60.
83. Dollhopf M, Schmitt W. Stellenwert endoskopischer Diagnostik und Resektionstechniken bei benignen und malignen kolorektalen Neoplasien. Endoskopie heute 2011;24:177-186.
84. Reifenstein I, Eickhoff A, Riemann JF. Mit Screening und Polypektomie gegen kolorektale Karzinome. GastroNews 2011;1:20-26.

## 7. Anhang

### 7.1. Qualitätssicherungsstudie SCREENING-Koloskopie (CRF 1)

#### zum Verbleib in der Praxis

<b>Patientenname</b>	
Geburtsdatum	
Adresse	
Telefon	
<b>Zuweiser</b>	
Adresse	
Telefon	

Für zentrale Auswertung bitte hier abtrennen

#### Qualitätssicherungsstudie Screening-Koloskopie

<b>Patienten ID</b>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	-	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Initialen	<input type="text"/>	Geschlecht	M / W	Geb.datum	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Praxiscode				Patientencode										

Einverständnis für Studie

#### Familienanamnese (nur erstgradige Verwandte)

- keine Tumoren  
 Kolonkarzinom (Alter \_\_\_\_\_)  
 Kolonpolypen  
 andere Malignome

#### Relevante Medikamente

- Aspirin  nein  Ja, Dosis \_\_\_\_\_ mg tgl.  
NSAR  nein  Präparat \_\_\_\_\_ Dosis \_\_\_\_\_ mg tgl.

Sonstige Medikamente \_\_\_\_\_

#### Sedierung

#### INDIVIDUELLES PROFIL PRO PRAXIS

- keine  
 Dormicum \_\_\_\_\_ mg  Propofol \_\_\_\_\_ mg  Pethidin \_\_\_\_\_ mg  
 Sonstiges \_\_\_\_\_  
 O<sub>2</sub>-Gabe \_\_\_\_\_ l/min  SO<sub>2</sub>-Monitoring  RR-Monitoring

#### Sedierungsqualität (bei Sedierung)

- vollständige Sedierung, keine Schmerzreaktionen  
 ausreichende Sedierung, Schmerzreaktionen, aber mäßig und Amnesie  
 mäßige Sedierung, Toleranz vermutlich ausreichend  
 unzureichende Sedierung, aber Amnesie  
 unzureichende Sedierung, Patient belastet  
 Abbruch wegen mangelnder Sedierung(smöglichkeit)



**Divertikulose**     gering     mittelgradig     ausgeprägt  
 Sigma     anderes Kolon

**Sonstige Befunde** \_\_\_\_\_

**Sonstige Therapie** \_\_\_\_\_

**Akutverlauf in der Praxis**

**Akutkomplikationen**

keine

Interventionspflichtige Blutung

spontan     Polypektomie  
Einsatz von     Injektion     Clips     Beamer  
 Sonstiges \_\_\_\_\_

Blutstillung erfolgreich     ja     nein

Outcome     gut     Rezidivblutung  
 Versorgung in Klinik     Tod

Perforation

spontan     Polypektomie  
Endoskopische Therapie     Clips

Sonstiges \_\_\_\_\_

Verschuß erfolgreich     ja     nein

Outcome     gut     Rezidivblutung  
 Versorgung in Klinik     Tod

Kardiovaskulär/respiratorisch

RR-Abfall < 90 syst.  
 Rhythmusstörungen (Tachy/Bradykardie)  
 SO<sub>2</sub>-Abfall < 90     < 85  
 Herzkreislauf/Atemstillstand

Maßnahmen

Infusionen/Plasmaexpander  
 Kardiovasc. Medikamente (Katecholamin, Lidocain etc.)  
 Güdel/ Wendeltubus/ Maskenbeatmung  
 Intubation/ kardiopulmonale Reanimation

Klinikseinweisung

Zweiteingriff nötig    wegen

nicht ausreichend sauberem Kolon  
 unvollständiger Koloskopie  
 unvollständiger Polypektomie  
 Sonstiges \_\_\_\_\_

**Keine / gut beherrschbare Komplikationen (z.B. erfolgreiche Blutstillung bei geringer Blutung):**

Nachbeobachtung/Aufwachraum    \_\_\_\_\_ Std.

weitere Kontrollen nötig     Klinik (z.B. Bauchschmerzen)     Labor (Hb)

### Zustand bei Entlassung

- Patient in Begleitung entlassen  ja  nein
- beschwerdefrei oder leichte Blähungen, keine Kontrolle nötig
- stärkerer Beschwerden, Kontrolle nötig
- Sonstiges \_\_\_\_\_

## 7.2. Bogen nur für bekanntgewordene Komplikationen nach Entlassung (CRF 2)

### Qualitätssicherungsstudie Screening-Koloskopie

Patienten ID	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	-	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Initialen	<input type="text"/>	Geschlecht	M / W	Geb.datum	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Praxiscode				Patientencode										

- Interventionspflichtige Blutung
- spontan  nach Polypektomie
- Versorgung in der Praxis
- Einsatz von  Injektion  Clips  Beamer
- Sonstiges \_\_\_\_\_
- Blutstillung erfolgreich  ja  nein
- Versorgung in Klinik Endoskopie
- Sonstiges \_\_\_\_\_
- Outcome  gut  Rezidivblutung
- Versorgung in Klinik
- Tod
- Perforation
- spontan  nach Polypektomie
- Vorgehen
- Klinikseinweisung
- Sonstiges \_\_\_\_\_
- Outcome  gut  Verschluß unzureichend
- Versorgung in Klinik
- Tod
- Kardiovaskulär/respiratorisch
- Kreislaufprobleme
- Rhythmusstörungen (Tachy/Bradykardie)
- Herzkreislauf/Atemstillstand
- Sonstiges \_\_\_\_\_
- Outcome  gut  Reanimation, erfolgreich
- Reanimation, nicht erfolgreich
- Versorgung in Klinik
- Tod
- Sonstige innerhalb 30 Tagen bekanntgewordene Komplikationen/Akuterkrankungen (auch ohne Zusammenhang mit Koloskopie)
- \_\_\_\_\_
- Klinikseinweisung aus anderen Gründen
- \_\_\_\_\_

### 7.3. Patienten-CRF-Bogen

#### Qualitätssicherungsstudie Screening-Koloskopie

Patienten ID    -    Initialen \_\_\_\_\_ Geschlecht M / W Geb.datum \_\_\_\_\_

Praxiscode Patientencode

## Patientenfragebogen

Herzlichen Dank, dass Sie bei unserer Befragung mitmachen. Sie dient der Qualitätsverbesserung der Vorsorge-Darmspiegelung

**Bitte senden Sie den Fragebogen mit dem frankierten Antwortkuvert etwa einen Monat nach der Spiegelung an uns zurück**

#### Welche Beschwerden hatten Sie am Tag der Darmspiegelung?

- Blähungen
- Bauchschmerzen (mehr als Blähungen)
- geringer Blutabgang aus dem Darm
- Darmblutung (reichlich Blutabgang)
- Fieber
- Kreislaufprobleme
- Sonstiges (bitte beschreiben) \_\_\_\_\_

#### Wie lange hielten die Beschwerden an ?

- keine Beschwerden, trifft nicht zu
- bis 3 Stunden danach
- gesamter Tag nach Koloskopie
- gesamter Tag nach Koloskopie und Folgetag
- mehrere Tage nach Koloskopie
- erst am nächsten Tag aufgetreten

#### Waren Sie am nächsten Tag voll einsatzfähig ?

- Ja
- Nein, etwas eingeschränkt
- Nein, deutlich eingeschränkt
- Sonstiges (bitte beschreiben) \_\_\_\_\_

#### Mußten Sie sich nochmals nach der Spiegelung wegen Komplikationen behandeln lassen ?

- nein
- beim Gastroenterologen, der die Spiegelung durchgeführt hat
- bei einem anderen Arzt
- im Krankenhaus

#### Wenn ja, welche Komplikationen waren das?

- Darm-Blutungen
- Darmverletzung
- Herzkreislaufprobleme

**Sind seit der Spiegelung andere medizinische Probleme aufgetreten?**

- nein  
 ja, bitte beschreiben \_\_\_\_\_
- 

**Wie empfanden Sie die Beruhigungs/Schlafspritze ?**

- keine bekommen  
 sehr gut, nichts mitbekommen  
 sehr gut, etwas mitbekommen, aber keine Beschwerden  
 Wirkung zu gering, Untersuchung etwas unangenehm  
 Wirkung zu gering, Untersuchung schmerzhaft  
 Wirkung unzureichend, starke Schmerzen  
 Sonstiges (bitte beschreiben) \_\_\_\_\_

**Hatten Sie einen „Kater“ nach der Beruhigungsspritze ?**

- nein  
 bis 3 Stunden nach Koloskopie  
 gesamter Tag nach Koloskopie  
 gesamter Tag nach Koloskopie und Folgetag  
 mehrere Tage nach Koloskopie

**Wie hatten Sie die Vorbereitung zur Darmspiegelung empfunden ?**

- gut akzeptabel  
 etwas unangenehm  
 unangenehm, ertragbar  
 sehr unangenehm / kaum zu ertragen

**Wie hatten Sie die Spiegelung selbst empfunden ?**

- gut akzeptabel  
 etwas unangenehm  
 unangenehm, ertragbar  
 sehr unangenehm / kaum zu ertragen

**Welche Punkte unserer Praxis empfanden Sie als verbesserungsbedürftig ?**

- keine  
 Telefonerreichbarkeit  
 Anmeldung  
 Wartebereich  
 Untersuchungsbereich  
 Freundlichkeit des Personals  
 Sonstiges \_\_\_\_\_

**Würden Sie die Darmspiegelung als Vorsorge weiterempfehlen oder selbst nochmals durchführen lassen ?**

- Ja  
 Ja, aber mit mehr Beruhigungsspritze  
 Nein

## 8. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Thomas Rösch, der mir die Arbeit an dieser Studie ermöglichte. Vielen Dank, dass Sie unser Team zu jeder Zeit in jeglicher Hinsicht unterstützten. Ihre Hilfe hat zum wesentlichen Gelingen dieser Arbeit geführt. Die Leistung wird hochachtungsvoll und dankend anerkannt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Andreas Adler und Frau Gabriela Stange für die intensive Betreuung, die kräftige Unterstützung und für ihr ständiges Interesse am Fortschritt dieser Arbeit. Mit ihrem Engagement und ihren ständigen Anregungen und Verbesserungsvorschlägen während der gesamten Promotionsdauer haben sie mir zum Erfolg und zur Fertigstellung diese Arbeit verholfen.

Herrn Dr. Ulrich Gauger danke ich für seine exzellenten statistischen Analysen.

Ich danke allen Berliner Praxen für die Teilnahme an unserer Studie und die fleißige und zuverlässige Mitarbeit.

Außerdem danke ich den Doktoranden Katharina, Marietta und Antje für eine erfolgreiche Zusammenarbeit und gegenseitige Unterstützung über die gesamte Promotionsdauer.

Außerdem danke ich meiner Mutter Inge Keining für Ihre Anteilnahme und Geduld.

Mein weiterer Dank gilt meiner Freundin Eva Hammerer dafür ,dass sie so ist wie sie ist und mich in dieser Zeit begleitet und unterstützt hat.

Und nicht zuletzt den Patienten, die durch ihre Bereitschaft an der Studie teilzunehmen, diese Arbeit erst möglich gemacht haben.

Diese Arbeit entstand in der Zentralen Interdisziplinären Endoskopie, Klinik mit Schwerpunkt für Gastroenterologie, Hepatologie und Stoffwechselerkrankungen am Campus Virchow-Klinikum der Charité, der als Direktor Herr Prof. Dr. Bertram Wiedenmann vorsteht.

## **9. Lebenslauf**

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

## 10. Selbstständigkeitserklärung

„Ich, Christoph Keining, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Welche Rolle spielen die untersucherbezogene Qualität und die Komplikationen bei der Vorsorgekoloskopie? Ergebnisse einer großen prospektiven Studie bei Berliner Vorsorge-Koloskopiepraxen. (Berlin Colonoscopy Project 6, BECOP-6)* selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift