

Aus der Klinik für: Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie

der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Langzeiteffizienz der Screening-Koloskopie nach initial unauffälliger Koloskopie anhand des 10-Jahres Follow-ups (Berlin Colonoscopy Project BECOP) - Long-term efficiency of screening colonoscopy after initially unremarkable colonoscopy based on 10-year follow-up (Berlin Colonoscopy Project BECOP)

zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Katharina Sophia Schmidt

Datum der Promotion 03.03.2023

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in: [Zimmermann-Fraedrich K. , Sehner S. , Herter J. , Hucklenbroich S. , Schmidt K. , Adler A. , Haug U. , Rösch T.], [Qualitätserfassung von Surveillance-Koloskopie 10 Jahre nach Polypektomie im Berliner Vorsorge-Koloskopie-Projekt (BECOP)], [Zeitschrift für Gastroenterologie 59 (8) , Viszeralmedizin 2021 Gemeinsame Jahrestagung Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Abstract: A-1249-0009-00522], [2021] und [Zimmermann-Fraedrich K. , Sehner S. , Herter J. , Hucklenbroich S. , Schmidt K. , Adler A. , Haug U. , Rösch T.], [Patientenadhärenz in der Koloskopie-Nachsorge im 10-Jahres Follow-up der Berliner Vorsorge-Koloskopie-Studie (BECOP)], [Zeitschrift für Gastroenterologie 59 (8) , Viszeralmedizin 2021 Gemeinsame Jahrestagung Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Abstract: A-1249-0009-00521], [2021]

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
Abstrakt deutsch	6
Abstract english	7
1. Einleitung	8
1. 1. Kolorektales Karzinom (KRK)	8
1. 2. Pathogenese	10
1. 3. Vorsorge des kolorektalen Karzinoms	10
1. 4. Qualitätskriterien der Koloskopie.....	12
1. 5. Bundesweites Krebsfrüherkennungsprogramm.....	13
1. 6. Langzeiteffizienz und Nutzen der Screening-Koloskopie.....	14
2. Methodik	16
2. 1. BECOP	16
2. 2. Datenakquisition und erhobene Parameter.....	17
2. 3. Statistische Analyse.....	19
3. Ergebnisse	20
3. 1. Zusammenfassung der ermittelten Studiendaten (Patientenkollektiv)	20
3. 2. Einteilung nach Befund der Index-Koloskopie	24
3. 3. Auswertung der Follow-Up-Koloskopien	26
4. Diskussion	28
5. Zusammenfassung	34
6. Literaturverzeichnis.....	35
7. Anhang	38
7. 1. Patienten-Fragebogen.....	38
7. 2. Einverständniserklärung gemäß Datenschutzverordnung	43
Lebenslauf	46
Publikationsliste	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Patientencharakteristika.....	21
Tabelle 2 Zeitabstand in Jahren zwischen Index- und 1. Follow-Up-Koloskopie	23
Tabelle 3 Befunde der Indexkoloskopie.....	24
Tabelle 4 Zeitintervall bis zur Follow-Up-Koloskopie (für Index-Koloskopie ohne Adenome).....	25
Tabelle 5 Histologie der Follow-Up-Koloskopie bei initial unauffälligem Befund.....	26
Tabelle 6 Frequenz zwischen Index- und Follow-Up-Koloskopie bei initial unauffälligem Befund und auffälligem Befund im Follow-Up	27

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht (Quelle: RKI (2)) ..	8
Abbildung 2 Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht (Quelle: RKI (2)).....	9
Abbildung 3 Flowchart Patientenkollektiv.....	20
Abbildung 4 Antwortwahrscheinlichkeit (auf den Fragebogen) anhand der Patientencharakteristika	22
Abbildung 5 Zeitintervall zwischen Index- und 1. Follow-Up-Koloskopie nach Indexbefunden	26

Abkürzungsverzeichnis

KRK = Kolorektales Karzinom

FAP = Familiäre adenomatöse Polyposis

MSI = Mikrosatelliteninstabilität

SSA = sessiles serratiertes Adenom

TSA = traditionell serratiertes Adenom

UICC = Union for International Cancer Control

AWMF = Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

PPS = Post-Polypektomie-Syndrom

FOBT = Fecal Occult Blood Test

iFOBT = immunologischer Fecal Occult Blood Test

gFOBT = guajak-basierter Fecal Occult Blood Test

CT = Computertomographie

MR-Kolonographie = Magnetresonanz-Kolonographie

BECOP = Berlin Colonoscopy Projekt

TNM = Klassifikation (T = Tumor, N = Nodus, M = Metastasen)

LGIN = niedrig-gradige intraepitheliale Neoplasie

HGIN = hochgradige intraepitheliale Neoplasie

SD = Standardabweichung

EU-DSGVO = Europäische Union – Datenschutz-Grundverordnung

ADR = Adenomdetektionsrate

KFRG = Krebsfrüherkennungs- und Registergesetz

Zi = Zentralinstitut für kassenärztliche Versorgung in Deutschland

GEDA = Gesundheit aktuell in Deutschland

HD-WL = high-definition white light

NBI = Narrow Band Imaging

FUSE = Full-Spectrum-Endoscopy

BBPS = Boston Bowel Preparation Scale

Abstrakt deutsch

Einleitung

Das kolorektale Karzinom gehört in Deutschland zu den häufigsten Tumorerkrankungen bei Männern und Frauen. Seit der Einführung der Vorsorge-Koloskopie im Rahmen des bundesweiten Krebsfrüherkennungsprogramms 2002 stellt die Koloskopie den Goldstandard zur Früherkennung für Menschen mit durchschnittlichem Erkrankungsrisiko dar. Bei unauffälligem Befund steht den Patient*innen nach 10 Jahren eine Folgeuntersuchung zu. Ziel dieser Arbeit ist es, die Langzeiteffizienz dieser endoskopischen Untersuchungen zu beurteilen.

Methodik

Anhand eines prospektiv erhobenen Datensatzes, ausgehend von den 12134 Teilnehmer*innen der BECOP-Studie, die zwischen 2006 und 2008 stattgefunden hat, werden in dieser Follow-Up-Studie die Langzeitergebnisse der Patient*innen mit initial unauffälligem Koloskopie-Befund beurteilt. Die Datenerhebung erfolgte sowohl bei den teilnehmenden niedergelassenen Gastroenterolog*innen als auch mittels Fragebögen an die Patient*innen.

Ergebnisse

Es konnten 10377 Patient*innen in die Auswertung einbezogen werden. Davon wiesen 7506 (74,4%) initial einen unauffälligen Befund auf. Von diesen konnte für 1978 (26,3%) eine Follow-Up-Koloskopie dokumentiert werden, die im Durchschnitt allerdings bereits nach 7 Jahren durchgeführt wurde. Bei 546 dieser Teilnehmer*innen (27,6%) wurden pathologische Befunde, die auch ein Intervallkarzinom beinhalten, detektiert. Aufgrund der niedrigen Rücklaufquote der Fragebögen kann nicht ausgeschlossen werden, dass deutlich mehr Follow-Up-Koloskopien durchgeführt wurden, als in dieser Erhebung dokumentiert werden konnten.

Zusammenfassung

Die Langzeiteffizienz der Vorsorge-Koloskopie ist von vielen verschiedenen Faktoren abhängig und kann anhand der Datenlage dieser Studie nicht eindeutig beurteilt werden. Es gilt weiter zu ergründen, wie die Teilnahmequote an Vorsorge- und Follow-Up-Untersuchungen erhöht werden kann, um die Versorgung der Patient*innen zu optimieren und die Langzeiteffizienz besser beurteilen zu können.

Abstract english

Introduction

Colorectal carcinoma is one of the most common tumor diseases in men and women in Germany. Since the introduction of screening colonoscopy as part of the nationwide cancer screening program in 2002, colonoscopy has been the gold standard for early detection for people at average risk of developing the disease. If no pathological findings are found, patients are entitled to a follow-up examination after 10 years. The aim of this study is to assess the long-term effectiveness of these endoscopic examinations.

Methods

Using a prospectively collected data set based on the 12134 participants of the BECOP study, which took place between 2006 and 2008, this follow-up study assesses the long-term outcomes of patients with initially unremarkable colonoscopy findings. The data were collected from the participating gastroenterologists in private practice as well as from the patients based on questionnaires.

Results

In the end, 10377 patients were included in the evaluation. Of these, 7506 (74.4%) initially had unremarkable findings. Of these, a follow-up colonoscopy was documented for 1978 (26.3%), which, however, was performed after an average of 7 years. In 546 of these participants (27.6%), pathological findings including interval carcinoma were detected. Due to the low response rate of the questionnaires, it cannot be excluded that significantly more follow-up colonoscopies were performed than could be documented in this survey.

Conclusion

The long-term effectiveness of screening colonoscopy depends on many different factors and cannot be clearly assessed based on the data of this study. Further research is needed to determine how the participation rate in screening and follow-up examinations can be increased in order to optimize patient care and better assess long-term effectiveness.

1. Einleitung

1. 1. Kolorektales Karzinom (KRK)

Das kolorektale Karzinom ist eine maligne Entartung der Wandschichten des Kolons, die auf dem Boden von Adenomen entsteht. Die Entartungswahrscheinlichkeit ist abhängig von Größe und Beschaffenheit der Adenome und dauert mehrere Jahre (10-35 Jahre laut Müller). (1) Bei Frauen ist das kolorektale Karzinom die zweithäufigste (11,5% aller Krebserkrankungen) und bei Männern die dritthäufigste (12,8% aller Krebserkrankungen) Tumorerkrankung in Deutschland im Jahr 2018. Obwohl im Hinblick auf die jährliche altersstandardisierte Sterberate ein Rückgang von etwa 2,5-3% in den letzten 10 Jahren verzeichnet werden kann, stellt Darmkrebs die dritthäufigste tumorbedingte Todesursache dar. (2)

Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C18–C20, Deutschland 1999–2018/2019, Prognose (Inzidenz) bis 2022
je 100.000 (alter Europastandard)

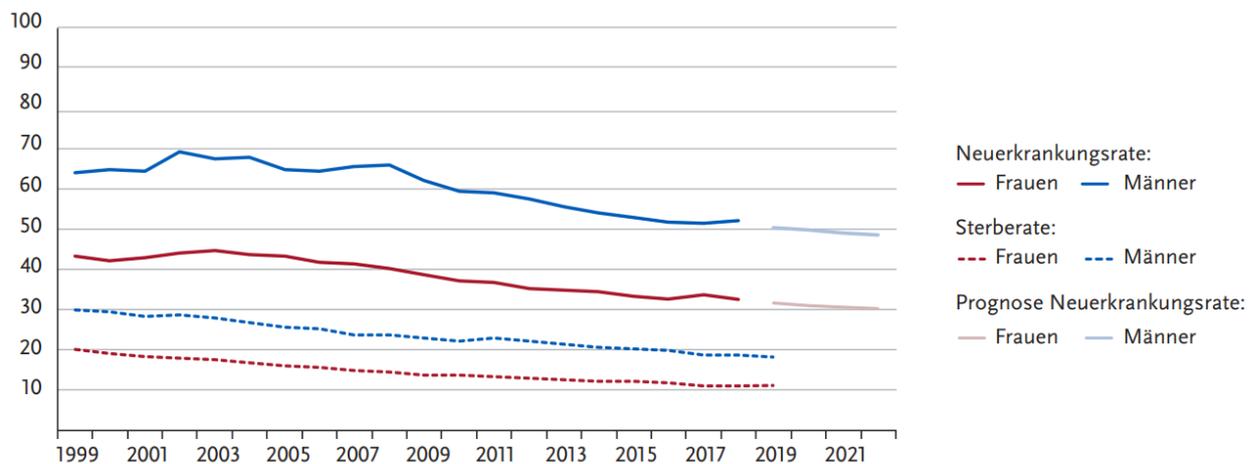


Abbildung 1 Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht (Quelle: RKI (2))

Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C18–C20, Deutschland 2017–2018
je 100.000

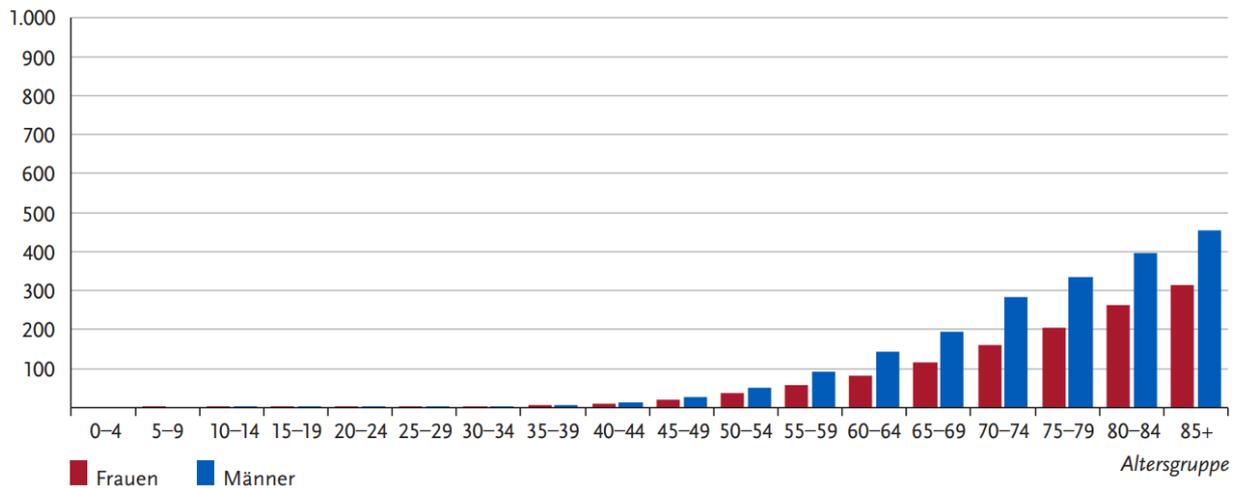


Abbildung 2 Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht (Quelle: RKI (2))

Die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms steigt mit dem Alter. Etwa 25% der Erkrankungsfälle entstehen aufgrund besonderer Risikofaktoren wie beispielsweise familiäre Vorbelastung durch eine bekannte Erkrankung eines Verwandten 1. Grades, genetische Faktoren, die obligate Präkanzerosen darstellen (Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)), kolorektale Adenome in der eigenen Vorgeschichte und weitere Erkrankungen (beispielsweise Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn als chronisch entzündliche Darmerkrankung), die die Entstehung von Karzinomen begünstigen.

Auch für Personen, die keiner besonderen Risikogruppe angehören (etwa 75%) gibt es weitere Risikofaktoren wie steigendes Alter (über 40 Jahre), langjähriges Rauchen, hoher Alkoholkonsum und Übergewicht. Die Ernährung beeinflusst das Erkrankungsrisiko ebenfalls. Während ballaststoffarme Lebensmittel und rotes Fleisch das Auftreten eines kolorektalen Karzinoms begünstigen, wirken Getreideballaststoffe und eine gemüsereiche, aber fleisch- und fettarme Ernährung protektiv. Auch eine schnelle Stuhlpassage, regelmäßige Bewegung und Nikotinabstinenz vermindern die Erkrankungswahrscheinlichkeit. (3)

1. 2. Pathogenese

Hinsichtlich der Tumorgenese sind zwei verschiedene Wege bekannt. Einerseits ist die Entstehung im Rahmen der Adenom-Karzinom-Sequenz häufig, der initial eine Mutation des APC-Tumorsuppressor-Gens zugrunde liegt. Dieser Weg ist für etwa 70-80% der kolorektalen Karzinome ursächlich. Es handelt sich dabei um intraepitheliale Neoplasien, die sich zunächst in Form von Adenomen manifestieren. Durch weitere Mutationen von Onkogenen (wie K-RAS) und die Inaktivierung von Tumorsuppressor-Genen (DCC und p53) kommt es zur malignen Entartung. Die Dysplasie-Wahrscheinlichkeit ist abhängig von Größe und histologischer Beschaffenheit der Adenome. In absteigender Häufigkeit treten tubuläre, tubulo-villöse und villöse Adenome auf. Letztere haben allerdings das höchste Entartungsrisiko. (3)

Für die anderen etwa 20-30% ist der serratierte Karzinogeneseweg verantwortlich. Hier liegt eine Mutation der Protoonkogene K-RAS oder BRAF zugrunde. Im Rahmen weiterer Mutationen kommt es zur Mikrosatelliteninstabilität (MSI). Diese scheint bei der Entartung von sessilen serratierten Adenomen (4), die häufig im rechten Hemikolon zu finden sind, besonders hoch zu sein, während traditionell serratierte Adenome (TSA) eine niedrige oder keine Mikrosatelliteninstabilität (MSI) aufweisen. Da serratierte Adenome im Vergleich zu anderen histologischen Formen schneller wachsen und die SSA aufgrund ihrer flachen Beschaffenheit auch in der endoskopischen Untersuchung nur schwer zu detektieren sind, könnte dies ein Erklärungsansatz für das Auftreten von Intervallkarzinomen sein. (3)

1. 3. Vorsorge des kolorektalen Karzinoms

Da das Erkrankungsrisiko mit dem Lebensalter ansteigt und die 5-Jahres-Überlebensrate von einem möglichst niedrigen UICC-Stadium bei Diagnosestellung abhängig ist, sind effektive Früherkennungsmaßnahmen essentiell, um die Sterberate weiter zu senken. (5) Deshalb empfiehlt die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (6) aktuell ab dem 50. Lebensjahr Vorsorge-Untersuchungen zur Früherkennung von Kolorektalen Karzinomen. (6) Zwischen 50 und 54 Jahren besteht die Möglichkeit zum jährlichen Test auf okkultes Blut im Stuhl, ab 55 Jahren alle zwei Jahre. Für Männer ab 50 Jahre und Frauen ab 55 Jahren besteht außerdem der Anspruch auf die erste von zwei (für gesetzlich Versicherte kostenlosen) Früherkennungs-Koloskopien. (7)

Den Goldstandard stellt in Deutschland die vollständige Koloskopie in Kombination mit der obligat durchzuführenden digital rektalen Untersuchung dar, da im Rahmen der endoskopischen Untersuchung bereits die Möglichkeit besteht, von suspekten Befunden Proben zu entnehmen oder sogar Polypen (und somit auch mögliche Adenome und Krebsvorstufen) vollständig zu entfernen. Die Polypektomie sollte ab einer Größe von 5mm mithilfe einer Schlinge erfolgen, während bei kleineren Polypen auch eine Zangen-Abtragung möglich ist. In den letzten Jahren hat sich bei Polypen bis 10 mm die Kaltschlingen-Abtragung weitgehend durchgesetzt. Diese Form der Abtragung ist zeitsparend, sehr komplikationsarm und die Pathologie kann die vollständige Resektion auch aufgrund fehlender Kauterisierung des Abtragungsrandes optimal bestimmen. (8) Generell ist stets die vollständige Abtragung der Läsion mit anschließender histologischer Untersuchung unter Angabe der Lokalisation anzustreben. (6) Deshalb wird diese Untersuchung auch als Vorsorge-Koloskopie bezeichnet und nicht als Früherkennungsuntersuchung. Auch wenn bei einer Koloskopie nur selten schwerwiegende Komplikationen wie eine Perforation oder ein Post-Polypektomie-Syndrom (PPS: zunehmende abdominelle Schmerzen, Leukozytose, Fieber, lokalisierte Peritonitis ohne radiologischen Beweis einer Perforation) auftreten, sind Blutungen mit 0,3-6,1% eine häufiger auftretende Nebenwirkung, die besonders oft nach Polypektomien zu beobachten sind. (9)

Sollte die Koloskopie abgelehnt werden, besteht das Angebot der Sigmoidoskopie. Da hierbei jedoch nicht alle Darmabschnitte beurteilt werden können, ergänzt ein jährlicher Test auf okkultes Blut im Stuhl (FOBT (Fecal Occult Blood Test)) die Diagnostik und sollte auch allen Patient*innen empfohlen werden, die keine endoskopische Untersuchung wünschen. (6) Immunologische Tests (iFOBT), die das Vorhandensein humanen Hämoglobins in einer Stuhlprobe nachweisen können, sind guajak-basierten Tests (gFOBT), die eine unspezifische Peroxidase-Reaktion zeigen, hinsichtlich Sensitivität und Spezifität überlegen. (10) Seit April 2017 wird der iFOBT von den gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen der Früherkennung übernommen. (11)

Bei unvollständiger Koloskopie beispielsweise aufgrund von anatomischen Hindernissen wie Adhäsionen oder Stenosen besteht die Möglichkeit der CT- oder MR-Kolonographie. Aufgrund der hohen Strahlenexposition im Rahmen der radiologischen Untersuchung kommt die CT-Methode zur Anwendung an der asymptotischen Allgemeinbevölkerung nicht in Frage. (6) Bei der MRT besteht das Problem der nicht ausreichend flächendeckenden Versorgung mit verfügbaren Tomografen.

Personen, deren familiäres Risiko für ein KRK durch die Erkrankung eines Verwandten 1. Grades erhöht ist, sollten bereits 10 Jahre vor Erkrankungsalter des betroffenen Familienmitglieds, spätestens jedoch mit 45 Jahren eine vollständige Koloskopie durchführen lassen. (6)

Abhängig vom Ergebnis dieser ersten Vorsorge-Koloskopie unterscheiden sich die Empfehlungen für das Intervall bis zur Kontroll-Koloskopie. Während bei initial unauffälligem Befund ein 10-Jahres-Intervall empfohlen wird, sollten sich Patient*innen mit höchstens 2 Adenomen tubulärer Genese von maximal 1cm Größe bereits nach 5 bis 10 Jahren einer Kontrolle unterziehen. Sobald villöse Anteile oder hochgradige intraepitheliale Neoplasien (HGIN) detektiert werden, eines der Adenome eine Größe von 1cm überschreitet oder insgesamt 3-4 Adenome identifiziert werden, sollte die Kontroll-Koloskopie bereits nach 3 Jahren erfolgen. Ab einer Anzahl von 5 Adenomen sollte die Zweituntersuchung innerhalb von 3 Jahren stattfinden. Sollte die Abtragung von Polypen in der sogenannten piece-meal Technik erfolgt sein, sollte die Abtragungsstelle nach 2 bis 6 Monaten erneut inspiziert werden. (6)

1. 4. Qualitätskriterien der Koloskopie

Verschiedene Faktoren beeinflussen die Qualität und das Ergebnis einer Koloskopie. Dabei spielen sowohl Charakteristika der Patient*innen als auch der Untersucher*innen eine Rolle. Seitens der Patient*innen gehen männliches Geschlecht und höheres Alter mit einer höheren Adenomdetektionsrate (ADR) einher. Die unzureichende Darmvorbereitung erschwert dagegen das Auffinden von pathologischen Läsionen aufgrund mangelnder Sauberkeit. Während die Gesamtanzahl der pro Jahr von einer Person durchgeführten Koloskopien und die Rückzugszeit ab einer Mindestdauer von 6 Minuten keine signifikanten Auswirkungen auf die ADR zu haben scheinen, beeinflussen die regelmäßige Teilnahme an medizinischen Fortbildungen und die technischen Eigenschaften der verwendeten Endoskope die ADR. (12)

Um die ADR zu erhöhen, wurden verschiedene technische Hilfsmittel entwickelt. Dabei handelt es sich einerseits um flexible Aufsätze, die am Endoskop befestigt werden, um die Sichtverhältnisse beim Rückzug zu verbessern, indem die Schleimhautfalten geglättet werden. Der sogenannte Endocuff nutzt zu diesem Zweck kreisförmig angeordnete Laschen aus Gummi, während beim Endoring durchsichtige sich überlagernde Ring zum Einsatz kommen. Auch beim G-Eye-Endoskop wird dieses Prinzip mittels eines dauerhaft an der Spitze des Endoskops angebrachten aufblasbaren Ballons angewandt. Andererseits erleichtert auch die Verbesserung der Bildqualität beispielsweise durch den Einsatz von high-definition white light (HD-WL) die

Beurteilung der Schleimhaut. (13) Das sogenannte Narrow Band Imaging (NBI, Schmalbandbildgebung) scheint der konventionellen HD-WL-Endoskopie laut einer chinesischen Studie, im Rahmen derer Tandem-Koloskopien durchgeführt wurden, in Bezug auf die ADR überlegen zu sein. (14) Auch die Full-Spectrum-Endoscopy (FUSE), die ein Sichtfeld von 330° bietet, erhöht laut einer italienischen Studie die ADR, wenn gleichzeitig die Rückzugszeit überwacht wird. Der positive Effekt konnte allerdings nur für Adenome von maximal 5mm Größe gezeigt werden. (4)

1. 5. Bundesweites Krebsfrüherkennungsprogramm

Im Oktober 2002 wurde in Deutschland die Früherkennungs-Koloskopie ab 55 Jahren als Alternative zum alle zwei Jahre durchzuführenden FOBT als Bestandteil des bundesweiten Krebsfrüherkennungsprogramms eingeführt. Seitdem wurden die Vorsorgemöglichkeiten stets weiterentwickelt. Neben den technischen Errungenschaften, die sich in Form der Weiterentwicklung der Tests auf Blut im Stuhl und der endoskopischen Untersuchung zeigen, wurden auch Maßnahmen ergriffen, um die Quote der Teilnehmer*innen zu erhöhen. Seit Juli 2019 werden vorsorgeberechtigte Personen zwischen 50 und 65 Jahren alle 5 Jahre schriftlich von den gesetzlichen Krankenkassen zur Darmkrebsvorsorge eingeladen. Die Grundlage dafür bietet das 2013 eingeführte Krebsfrüherkennungs- und Registergesetz (KFRG). (11) Die Einführung eines solchen individuellen Einladungssystems erforderte einen großen Planungsaufwand, da im Vergleich zum bereits etablierten Mammographie-Screening verschiedene weitere Faktoren wie beispielsweise der Karzinogeneseweg, im Rahmen dessen das Entfernen maligner Vorstufen möglich ist, oder auch das Vorhandensein mehrerer Untersuchungsmethoden (Koloskopie und FOBT) berücksichtigt werden müssen. (15) Auch die Wiedereinladung zu einer weiteren Koloskopie stellt einen großen logistischen Aufwand dar, da das Zeitintervall zwischen erster und zweiter Untersuchung vom Ergebnis der Initialkoloskopie, wie bereits in Abschnitt 1.3 erläutert, abhängig ist. Einige gastroenterologische Praxen, die an dieser Studie teilgenommen haben, nutzen ein Recall-System, um die Patient*innen über die Notwendigkeit einer erneuten Koloskopie und deren empfohlenen Zeitpunkt zu informieren, doch dieses Vorgehen ist individuell unterschiedlich. Eine besondere Schwierigkeit des Datenmanagements besteht darin, dass auch unabhängig vom Screening-Programm diagnostische Koloskopien durchgeführt werden, deren Ergebnisse sich ebenfalls auf den Zeitpunkt weiterer Folgeuntersuchungen auswirken. (15)

Das Zentralinstitut für kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) hat anhand der Abrechnungsdaten von 2009 bis 2018 die Teilnahme gesetzlich krankenversicherter Personen

zwischen 50 und 74 Jahren am Darmkrebscreening ausgewertet. Es zeigte sich, dass lediglich 35% der Männer und 47% der Frauen im Alter von 55 bis 64 Jahren entweder eine Screening-Koloskopie oder mindestens 3 FOBTs innerhalb von 10 Jahren in Anspruch nahmen. Bei alleiniger Betrachtung der Koloskopie als Vorsorgeuntersuchung wurden in derselben Altersgruppe Teilnahmequoten von 26% bei den Männern und 27% bei den Frauen erreicht. Des Weiteren zeigten sich regionale Unterschiede bei der Teilnahme an der präventiven Koloskopie. In Berlin lag die Teilnahmequote mit 34% bei den Frauen und 32% bei den Männern über dem deutschlandweiten Durchschnitt. Darüber hinaus wurden in der Altersgruppe zwischen 55 und 64 Jahren etwa 30% bis 40% mehr Vorsorge-Koloskopien registriert als in der Gruppe von 65 bis 74 Jahren. (16) Bereits im Jahr 2019 hat sich die Teilnehmerzahl im Vergleich zum Vorjahr um 14,3% erhöht, was vermutlich sowohl durch die schriftliche Einladung als auch durch das Herabsetzen des Mindestalters für Männer von 55 auf 50 Jahre bedingt ist. (17)

Im Rahmen der Studie Gesundheit aktuell in Deutschland (GEDA), bei der mittels Stichprobe zur Teilnahme eingeladen wurde, gaben in den Jahren 2019 und 2020 59% der befragten Frauen und 53% der befragten Männer an, sich in den letzten 10 Jahren einer Darmspiegelung unterzogen zu haben. Dabei wurde allerdings nicht unterschieden, ob die Untersuchung zu diagnostischen Zwecken oder zur Vorsorge stattfand. (18)

Anhand der Veränderungen der Inzidenz und Mortalität des KRK in Deutschland seit der Einführung des Krebsfrüherkennungsprogramms lassen sich die bisherigen Erfolge der Screening-Koloskopie zeigen. Bei den Männern nahm die altersstandardisierte Inzidenz bis 2016 um 22,4% ab, während bei den Frauen sogar eine Verminderung um 25,5% festgestellt wurde. Am stärksten war dieser Effekt in der Gruppe der über 55-jährigen Patient*innen ausgeprägt. Die Mortalitätsrate wurde bis 2018 ebenfalls deutlich verringert. Während bei den Männern eine Senkung um 35,8% ermittelt wurde, betrug diese bei den Frauen 40,5%. (19)

1. 6. Langzeiteffizienz und Nutzen der Screening-Koloskopie

Da die vollständige Koloskopie als Früherkennungsmethode höchster Sensitivität und Spezifität gilt (6), stellt sich die Frage, ob ein Untersuchungsintervall von 10 Jahren bei initial unauffälliger Koloskopie geeignet ist, die Erkrankungsrate zu senken und die Prognose der Patient*innen zu verbessern, indem potentiell entartungsfähige Läsionen bereits im Frühstadium erkannt und entfernt werden können. Anhand von Daten aus dem nationalen Screening-Koloskopie Register konnte gezeigt werden, dass bei 1 von 28 Früherkennungs-Koloskopien ein Karzinom verhindert

werden konnte, während bei 1 von 121 Koloskopien ein KRK früher erkannt wurde als ohne das Screening-Programm. (20) Langzeit-Beobachtungen an Patient*innen mit durchschnittlichem Erkrankungsrisiko, die sich freiwillig einer Screening-Koloskopie unterzogen haben, zeigen, dass das Risiko an einem KRK zu versterben seit der Einführung des deutschen Darmkrebsfrüherkennungsprogramms im Jahr 2002 um 65% gesenkt werden konnte. (21) Um noch größere Erfolge erzielen zu können, sollten neue Möglichkeiten gefunden werden, um die Teilnahmequote an Screening-Koloskopien zu erhöhen, da aktuell nur etwa 20-25 % der berechtigten Personen dieses Angebot wahrnehmen. (13)

Ziel dieser Arbeit ist es, an einem prospektiv erhobenen Datensatz ausgehend von 12134 Patient*innen zu untersuchen, welche Koloskopie-Befunde Patient*innen 10 Jahre nach einer initial unauffälligen Index-Koloskopie aufweisen. Anhand dessen soll gezeigt werden, ob ein 10-jähriges Untersuchungsintervall angemessen, zu kurz oder zu lang ist.

2. Methodik

2. 1. BECOP

Grundlage dieser Arbeit ist das Follow-Up der BECOP-Studien (BECOP - Berlin Colonoscopy Projekt). (12, 22, 23) Im Rahmen der BECOP-Studien wurden 12.134 Patient*innen, die sich zwischen Oktober 2006 und März 2008 zu Vorsorge-Koloskopien in einer der beteiligten 18 Berliner Praxen (21 niedergelassene Gastroenterologen und Gastroenterologinnen) vorgestellt haben, eingeschlossen. Die Erhebung der Studiendaten bestand zum einen aus einer Dokumentation der Vorsorge-Koloskopie, gegebenenfalls inklusive Histologie, zum anderen aus einem Fragebogen (Case Record File (CRF)) über den Verlauf der Koloskopie. Ärztlicherseits enthielten die CRFs zum Zweck der Qualitätssicherung anonymisierte Informationen zu Durchführung (Sedierungstiefe und -qualität, Dauer der gesamten Untersuchung und Rückzugsdauer), Qualität der Kolonvorbereitung hinsichtlich der Sauberkeit, und weiteren Befunden (Eindringtiefe, Detektion und gegebenenfalls Abtragung von Polypen, Komplikationen und Nebenbefunde). Auch die Patient*innen füllten Fragebögen aus, in denen Informationen und subjektive Empfindungen zu Vorbereitung, Sedierung, Durchführung und Komplikationen nach der Koloskopie erhoben wurden. Alle Daten wurden pseudonymisiert festgehalten und lassen sich nur der jeweils vergebenen Patient*innen-ID zuordnen.

Es wurden nur Patient*innen in die Studie eingeschlossen, die zwecks Vorsorge eine Koloskopie durchführen ließen und weder (akute) intestinale Symptome noch ein KRK in der Eigenanamnese aufwiesen. Patient*innen, bei denen aufgrund vorheriger pathologischer Befunde eine Surveillance-Koloskopie durchgeführt wurde, wurden nicht eingeschlossen. Im Rahmen der initialen Studie wurden die Teilnehmer*innen bereits über ein geplantes Follow-Up aufgeklärt und haben in dieses schriftlich eingewilligt. Vor der erneuten Kontaktaufnahme mit den Patient*innen und den Arztpraxen stimmte der Ethikausschuss der Charité Berlin im November 2017 der geplanten Befragung und Datenerhebung in vollem Umfang zu (EA2/193/17).

Die Daten der Ursprungsstudie wurden bereits unter verschiedenen Fragestellungen ausgewertet und publiziert. BECOP-1 beleuchtet die Verhältnismäßigkeit der Koloskopie als Instrument zur Vorsorge. Dazu wurden die Patient*innen anhand des Zwecks der Koloskopie, Vorsorge oder Diagnostik, in zwei Gruppen eingeteilt. Es konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz für Neoplasien insgesamt (Polypen und Karzinome) in beiden Gruppen gleich groß war, während Karzinome signifikant häufiger in der Gruppe der diagnostischen Koloskopien detektiert wurden.

Darüber hinaus gaben etwas weniger als 10% der Patient*innen der Vorsorge-Gruppe abdominelle Schmerzen an, was die Frage aufwirft, ob diese Patient*innen der richtigen Gruppe zugeordnet wurden, da es sich laut Definition nur bei Personen ohne Symptome um eine Screening-Untersuchung handelt. Es bleibt zu diskutieren, ob eine eindeutige Abgrenzung von Vorsorge- und Diagnostik-Koloskopie möglich und sinnvoll ist. (23)

Im Rahmen von BECOP-3 wurde die ADR im Kontext der Qualitätskontrolle ausgewertet. Dabei wurde gezeigt, dass die Ergebnisse der Screening-Koloskopie ärztlicherseits hauptsächlich von der technischen Qualität der eingesetzten Endoskope und der kontinuierlichen Fortbildung der Untersucher*innen beeinflusst wird. Die Quote der Untersuchungen bei denen das Zökum erreicht wurde, schien ebenfalls im Zusammenhang mit der ADR zu stehen und betrug in dieser Kohorte durchschnittlich 98%. Wenngleich die durchschnittliche Rückzugszeit für endoskopische Untersuchungen, in denen keine Polypen detektiert wurden, zwischen 6 und 17 Minuten variierte, konnte kein kausaler Zusammenhang zur ADR, die eine Spannweite von 7,5% bis 33,5% aufwies, festgestellt werden. Auch die Gesamtanzahl der von einer Person durchgeführten Koloskopien und das jährliche Untersuchungsvolumen korrelierten in der betrachteten Kohorte nicht mit der ADR. Obwohl verschiedene Faktoren aufgezeigt werden konnten, die die ADR beeinflussen, blieben weitere Aspekte, die die signifikanten Unterschiede der einzelnen Untersucher*innen in Bezug auf die ADR hervorgerufen haben könnten, unbekannt. (12)

2. 2. Datenakquisition und erhobene Parameter

Im Zeitraum von 2017 bis 2020 erfolgte die retrospektive Erhebung aller 12.134 BECOP-Patient*innen über die 18 teilnehmenden gastroenterologischen Praxen und die Zusendung von Fragebögen an die Patient*innen. Zunächst wurden die Daten mithilfe der im Rahmen des BECOP-Projektes vergebenen pseudonymisierten Patient*innen-IDs in den teilnehmenden Praxen eingesehen. Dabei waren die Patient*innen der Praxis zugeordnet, in der die jeweilige Index-Koloskopie stattgefunden hatte. Es wurden alle Daten zu weiteren Koloskopien und Sigmoidoskopien erhoben, die zwischen der initialen endoskopischen Untersuchung und dem Ende des Beobachtungszeitraums 2020 dokumentiert wurden.

Folgende Parameter wurden in den beteiligten Praxen über die Follow-Up-Koloskopien erhoben und mithilfe von Excel erfasst:

- Patientenalter, Geschlecht, BECOP-ID
- Datum und Befund der Index-Koloskopie
- Datum und Anzahl der Follow-Up Koloskopien, zeitlicher Abstand zur Index-Koloskopie
- Eindringtiefe des Koloskops (Zökum, terminales Ileum)
- Anzahl der Adenome mit Lokalisation, Form, Größe, Art der Abtragung und Histologie
- Anzahl der Karzinome mit Lokalisation, Größe, Zirkumferenz, Grading und Staging (TNM)
- Vorliegen einer Divertikulose, Lokalisation und Ausprägungsgrad
- Sonstige auffällige Befunde (z.B. Hämorrhoiden, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, etc.)
- Therapievorschläge
- Komplikationen während der Koloskopie und im Nachgang

Parallel dazu wurde allen Patient*innen ein Fragebogen zugeschickt, der folgendes enthielt und im Anhang zu finden ist:

- Teilnehmerinformationen BECOP-Studie
- Erneute Einverständniserklärung gemäß Datenschutzverordnung
- Portofreier Rückumschlag
- 5-seitiger Fragebogen mit insgesamt 11 Fragen in 5 Kategorien
 - Allgemeine Daten (Datum, Geburtsdatum, Geschlecht, Anzahl der Koloskopien insgesamt)

- Datum der Vorsorge-Koloskopie zwischen 2006 und 2008
- Gründe für Inanspruchnahme von Surveillance-Koloskopien
- (subjektive) Gründe für die Ablehnung weiterer Koloskopien
- Anzahl, Datum, Grund, durchführender Arzt/Ärztin der Surveillance-Koloskopien

Die Dokumentation der beantworteten Fragebögen wurde mithilfe von Excel durchgeführt.

Nach Auswertung der beantworteten Fragebögen wurden alle Praxen und Kliniken angeschrieben, in denen laut Patientenangaben weitere Koloskopien durchgeführt wurden, und um Dateneinsicht und Befundübermittlung gebeten. Alle auf diesem Weg ermittelten Daten sind ebenfalls in die Auswertung eingeflossen. Des Weiteren wurde ein Großteil der Patient*innen, die den Fragebogen initial nicht zurückgesendet haben, erneut postalisch angeschrieben, um möglichst viele ausgefüllte Fragebögen auswerten zu können.

2. 3. Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mittels der Statistik-Software Stata. Durchgeführt wurden eine multivariate Analyse und Regressionsanalysen. Die Odds-Ratio (OR) wurde für das Ereignis Wahrnehmen einer Follow-Up-Koloskopie berechnet. Neben Geschlecht und Alter der Patient*innen wurden auch die subjektive Beurteilung der Index-Koloskopie und Adenombezogene Aspekte berücksichtigt. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als signifikant angesehen. Die Ergebnisse wurden in Form von absoluten Zahlen oder in Mittelwerten mit Standardabweichung (SD) angegeben. Die Analyse der Zeitintervalle fand mithilfe der Cox-Regression statt. Die Darstellung erfolgte in Form von Kaplan-Meier-Kurven.

3. Ergebnisse

3. 1. Zusammenfassung der ermittelten Studiendaten (Patientenkollektiv)

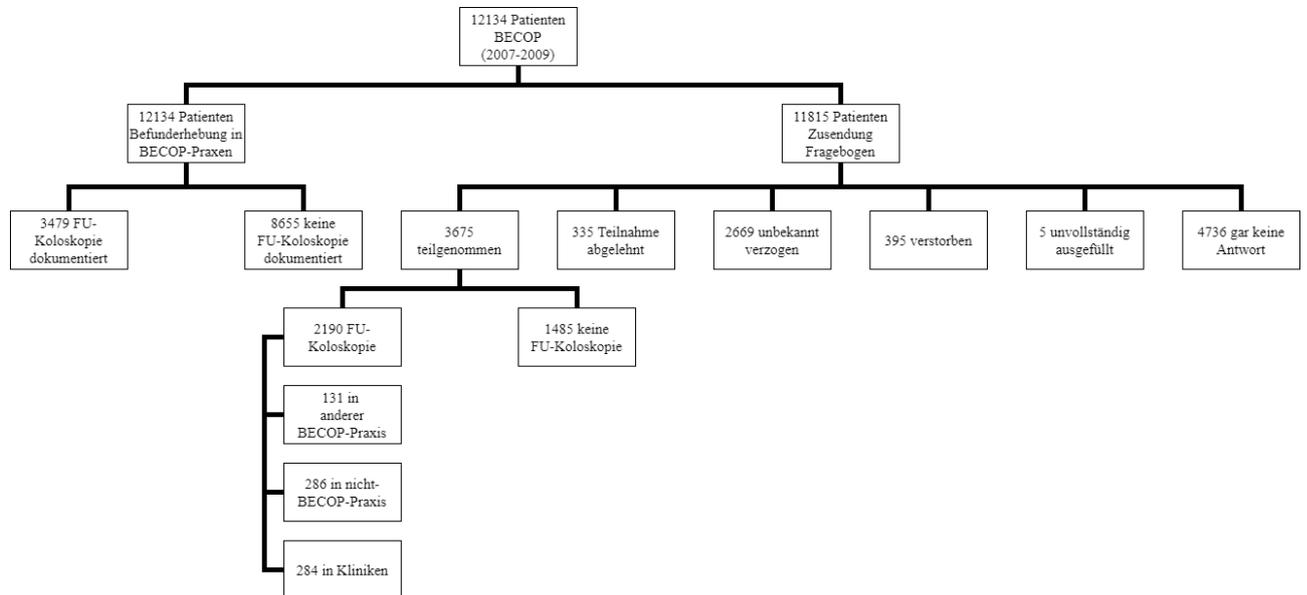


Abbildung 3 Flowchart Patientenkollektiv

Von 12.134 Patient*innen, die an der BECOP-Studie zwischen 2007 und 2009 teilgenommen haben, konnten in der Follow-Up-Studie 11.815 Teilnehmer*innen anhand der zugrundeliegenden Patient*innen-IDs nachvollzogen werden. Diesen 11815 Teilnehmer*innen wurde in einer ersten Runde ein Fragebogen zugeschickt. 6526 Personen haben eine Antwort zurückgesendet, 5288 nicht. In einer zweiten Runde wurden stichprobenartig 3136 der 5288 Teilnehmer*innen, die auf den ersten Brief nicht reagiert haben, erneut angeschrieben. Insgesamt konnten 7083 Rückläufer ausgewertet werden, während von 4731 Teilnehmer*innen keine weiteren Informationen erhoben werden konnten. 3675 Patient*innen beantworteten den Fragebogen vollständig. 2190 dieser Patient*innen ließen eine Follow-Up-Koloskopie durchführen, 1485 nicht. Von den Patient*innen, welche den Fragebogen nicht beantwortet haben, haben 335 die weitere Teilnahme abgelehnt, 2669 waren unbekannt verzogen, 395 waren verstorben, 5 haben den Fragebogen unvollständig ausgefüllt und 4731 haben gar nicht geantwortet.

701 der Teilnehmer*innen, die im Fragebogen Follow-Up-Untersuchungen angaben, ließen diese Koloskopien in anderen Einrichtungen durchführen. 131 von diesen besuchten eine andere an der BECOP-Studie teilnehmende Praxis. 286 Patient*innen suchten niedergelassene Gastroenterolog*innen auf, die nicht an der BECOP-Studie teilgenommen haben. Weitere 284 Teilnehmer*innen ließen Kontroll-Koloskopien in Kliniken durchführen.

In die abschließende Auswertung sind nur die Daten der 10377 Patient*innen eingeflossen, die zwischen 2007 und 2009 sowohl an einer Index-Koloskopie teilgenommen als auch den dazugehörigen Fragebogen ausgefüllt haben. Die übrigen 1757 werden ab diesem Zeitpunkt nicht mehr berücksichtigt.

Bei dem Patientenkollektiv handelt es sich um 5556 (53,6%) weibliche und 4821 (46,4%) männliche Teilnehmer*innen mit einem durchschnittlichen Alter von 65 Jahren zu Studienbeginn mit einer Spannweite von 35,73 bis 92,73 Jahren. Den größten Anteil macht mit 2998 (28,9%) die Gruppe der 55-59-jährigen Patient*innen aus.

<u>Patientencharakteristika</u>	N = 10377
Geschlecht	
weiblich	5556 (53,6%)
männlich	4811 (46,4%)
nicht bekannt	10
Alter in Jahren	
Durchschnittsalter in Jahren (SD)	64,64 (±6,83)
Spannweite in Jahren	35,73 – 92,73
< 55 Jahre	59 (0,6%)
55-59 Jahre	2998 (28,9%)
60-64 Jahre	2327 (22,4%)
65-69 Jahre	2443 (23,5%)
70-74 Jahre	1229 (11,8%)
75-79 Jahre	596 (5,7%)
> 80 Jahre	231 (2,2%)
nicht bekannt	494 (4,7%)

Tabelle 1 Patientencharakteristika

Von den 10377 einbezogenen Teilnehmer*innen haben 3307 den Fragebogen vollständig ausgefüllt. Während es von 4209 Patient*innen keine Antwort gab, sind 2215 unbekannt verzogen, 291 haben die weitere Teilnahme abgelehnt, 350 sind verstorben und 5 haben den Fragebogen unvollständig ausgefüllt.

In der folgenden Abbildung wird gezeigt, dass es anhand der ausgewerteten Fragebögen wahrscheinlicher ist, dass Teilnehmer*innen diesen beantworten, wenn sie in der Index-Koloskopie einen pathologischen Befund aufwiesen. Außerdem ist anzunehmen, dass die Antwortwahrscheinlichkeit mit steigendem Alter abnimmt. Zwischen den Geschlechtern sind im Hinblick auf die Antwortwahrscheinlichkeit nur minimale Unterschiede festzustellen.

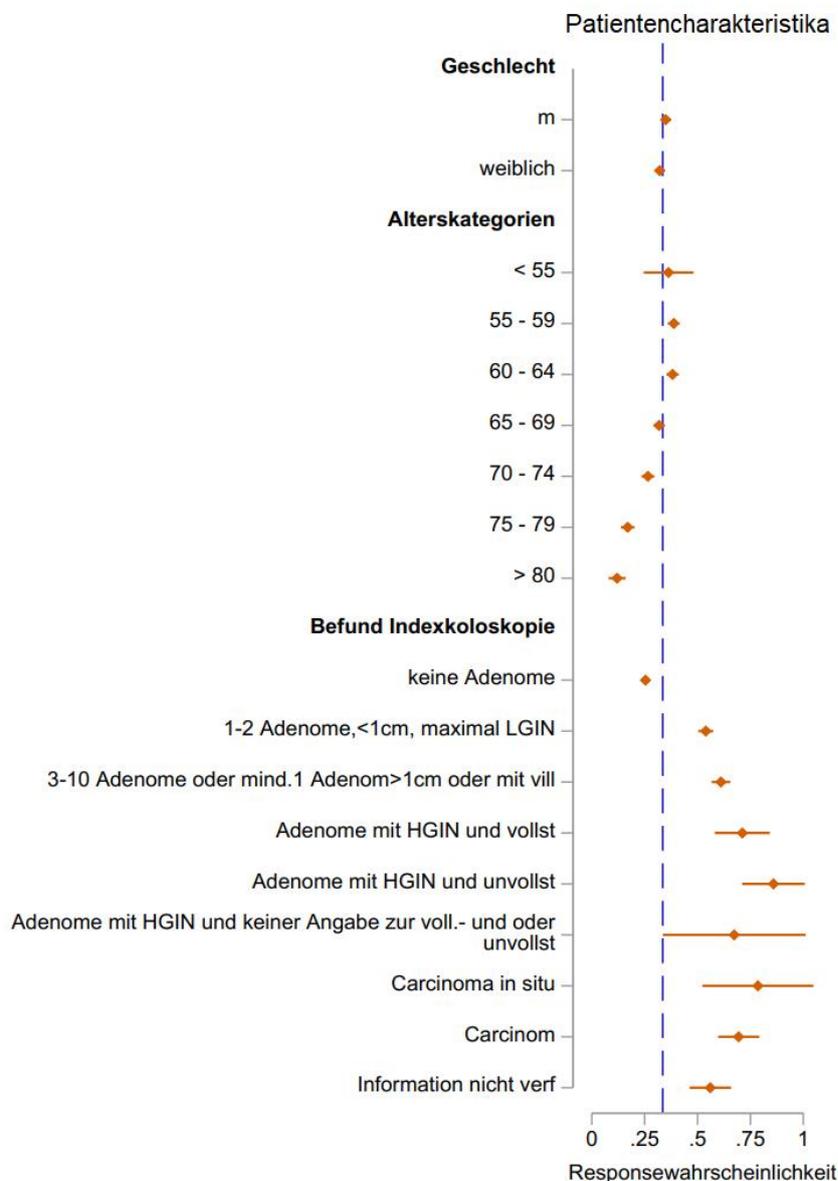


Abbildung 4 Antwortwahrscheinlichkeit (auf den Fragebogen) anhand der Patientencharakteristika

Bei 3481 (33,5%) Patient*innen wurde mindestens eine Follow-Up-Koloskopie dokumentiert, bei 6896 (66,5%) nicht. Da für 67 Teilnehmer*innen keine vollständigen Informationen über die Follow-Up-Koloskopie verfügbar waren, wurden diese in den nachfolgenden Berechnungen in die Gruppe der Patient*innen eingeteilt, bei denen keine dokumentierte Follow-Up-Koloskopie vorliegt. Folglich ergeben sich 3414 Patient*innen für die eine Follow-Up-Koloskopie vollständig dokumentiert wurde und 6963 bei denen keine dokumentiert wurde. Das mediane Intervall zwischen Index- und erster Follow-Up-Koloskopie betrug 6 Jahre.

<u>Jahre zwischen Index- und 1. Follow-Up-Koloskopie</u>	
Follow-Up-Koloskopie dokumentiert	3414
Follow-Up-Koloskopie nicht (vollständig) dokumentiert	6963
Durchschnittliches Intervall in Jahren (SD)	5,59 ($\pm 3,16$)
Spannweite in Jahren	0-12
Frequenz in Jahren	
<2 Jahre	346 (10,1%)
2-<4 Jahre	827 (24,3%)
4-<6 Jahre	692 (20,3%)
6-<8 Jahre	520 (15,2%)
8-<10 Jahre	407 (11,9%)
10-12 Jahre	618 (18,1%)
Keine Angabe	4 (0,1%)

Tabelle 2 Zeitabstand in Jahren zwischen Index- und 1. Follow-Up-Koloskopie

Des Weiteren wurde ausgewertet, ob die 18 teilnehmenden Praxen ein Recall-System nutzen, um die Patient*innen an die Notwendigkeit einer erneuten Koloskopie zu erinnern. 4 Praxen nutzen ein Recall-System, 14 jedoch nicht. Von den Praxen, die ein Recall-System nutzen, benachrichtigen 3 alle Patient*innen ausgehend vom Ergebnis der Index-Koloskopie über den individuell empfohlenen Zeitpunkt der nächsten Untersuchung, während 1 Praxis nur die Personen benachrichtigt, die in der Koloskopie einen pathologischen Befund aufwiesen. Diese mit initial unauffälliger Untersuchung werden nicht daran erinnert, dass Ihnen nach 10 Jahren ein weiteres Screening zusteht.

3. 2. Einteilung nach Befund der Index-Koloskopie

Von den 10.377 in die Auswertung einbezogenen Patient*innen, bei denen zwischen 2006 und 2008 eine Index-Koloskopie durchgeführt wurde, wurde bei 7506 (74,4%) initial ein unauffälliger Befund dokumentiert, während 2469 Patient*innen pathologische Befunde zeigten. 1583 wiesen 1-2 Adenome mit einer Maximalgröße von 1cm und niedrig-maligner intraepithelialer Neoplasie (LGIN) auf. 698 Patient*innen hatten 3-10 Adenome, von denen mindestens eines größer als 1cm war oder eine villöse Histologie aufwies. 54 Patient*innen zeigten Adenome mit hochgradiger intraepithelialer Neoplasie (HGIN), die vollständig abgetragen wurden. 23 Patient*innen zeigten Adenome mit HGIN, die nicht vollständig abgetragen werden konnten. 11 Patient*innen wiesen Adenome mit HGIN auf, deren Abtragungsgrad nicht bekannt ist. 8 Patient*innen hatten ein Carcinoma in situ. 92 Patient*innen wiesen ein Karzinom auf. Zu 402 Patient*innen gibt es keine Angaben über die Befunde.

Befunde Indexkoloskopie	N = 10377
Keine Adenome	7506 (72,3%)
1-2 Adenome <1cm, maximal LGIN	1583 (15,3%)
3-10 Adenome, oder mind. 1 Adenom >1cm, oder villös	698 (6,7%)
Adenome mit HGIN, vollständiger Abtragung	54 (0,5%)
Adenome mit HGIN unvollständige Abtragung	23 (0,2%)
Adenome mit HGIN, Abtragungsgrad unbekannt	11 (0,1%)
Carcinoma in situ	8 (0,1%)
Carcinom	92 (0,9%)
Information nicht verfügbar	402 (3,9%)

Tabelle 3 Befunde der Indexkoloskopie

Von den 7506 (74,4%) Patient*innen, die initial keine Adenome aufwiesen, konnte bei 1978 im Beobachtungszeitraum eine Follow-Up-Koloskopie dokumentiert werden, bei 5528 nicht. Im Durchschnitt erfolgte die zweite Untersuchung dieser Patient*innengruppe 7 Jahre nach der Index-Koloskopie. Die Spannweite betrug weniger als einen Monat bis maximal 12 Jahre. Während 70 Patient*innen (3,5%) bereits innerhalb der ersten 2 Jahre eine Kontroll-Untersuchung durchführen ließen, erschienen 221 Patient*innen (11,2%) nach 2 bis 4 Jahren, 386 Patient*innen (19,5%) nach 4 bis 6 Jahren, 371 Patient*innen (18,8%) nach 6 bis 8 Jahren und 335 Patient*innen (16,9%) nach 8 bis 10 Jahren zur endoskopischen Kontrolle. Insgesamt 558 Patient*innen (28,2%) ließen die Kontroll-Koloskopie nach 10-12 Jahren durchführen.

<u>Dokumentierte Teilnahme an Follow-Up bei Index-Koloskopie ohne Adenome</u>	N = 1978
Durchschnittliches Intervall in Jahren zwischen Index und Follow-Up-Koloskopie (SD)	7,00 ($\pm 2,9$)
Spannweite in Jahren	0,00-12,00
Frequenz in Jahren	
<2 Jahre	70 (3,5%)
2-<4 Jahre	221 (11,2%)
4-<6 Jahre	386 (19,5%)
6-<8 Jahre	371 (18,8%)
8-<10 Jahre	335 (16,9%)
10-12 Jahre	558 (28,2%)
Keine Information über Zeitintervall verfügbar	37 (1,9%)

Tabelle 4 Zeitintervall bis zur Follow-Up-Koloskopie (für Index-Koloskopie ohne Adenome)

Anhand der folgenden Abbildung lässt sich zeigen, dass Patient*innen mit Karzinomen und HGIN in der Index-Koloskopie die empfohlene Follow-Up-Untersuchung deutlich früher wahrnehmen als Patient*innen mit wenigen LGIN. Teilnehmer*innen ohne Adenome in der Index-Koloskopie nehmen die Folgeuntersuchung im Durchschnitt später wahr. Dennoch zeigt sich in dieser Gruppe eine große Spannweite in Bezug auf den Zeitpunkt der Follow-Up-Koloskopie und keine Kumulation um den empfohlenen Zeitpunkt nach 10 Jahren.

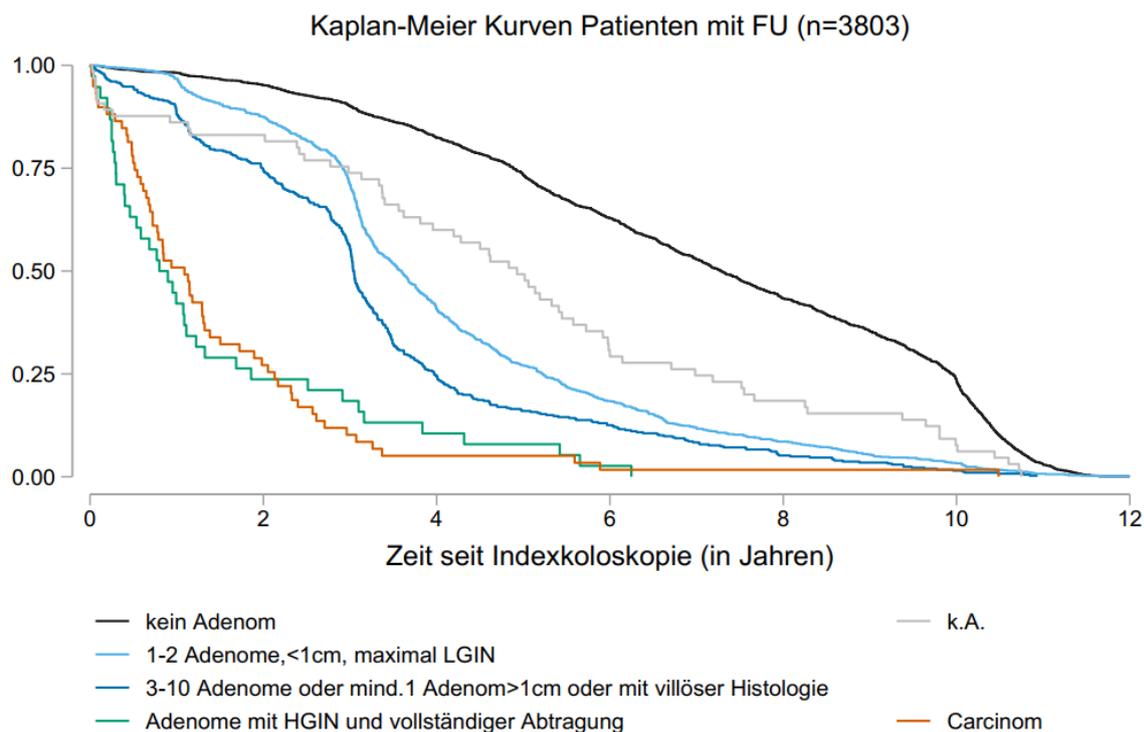


Abbildung 5 Zeitintervall zwischen Index- und 1. Follow-Up-Koloskopie nach Indexbefunden

3. 3. Auswertung der Follow-Up-Koloskopien

Histologie in Follow-Up-Koloskopie (Index-Koloskopie ohne Adenome)	Anzahl (N = 1978)
Hyperplast	211 (10,7%)
Serratiertes Adenom	74 (3,7%)
Tubulär LGIN	222 (11,2%)
Tubulär HGIN	4 (0,2%)
Tubulovillös LGIN	19 (1,0%)
Tubulovillös HGIN	1 (0,05%)
Karzinome	1 (0,05%)
Andere	14 (0,7%)
keine Adenome	1432 (72,4%)

Tabelle 5 Histologie der Follow-Up-Koloskopie bei initial unauffälligem Befund

Histologie in Follow-Up-Koloskopie (Index-Koloskopie ohne Adenome)		Frequenz seit Indexkoloskopie in Jahren
Hyperplast	211	6,6
Serratiertes Adenom	74	8,6
Tubulär LGIN	222	8,0
Tubulär HGIN	4	5,9
Tubulovillös LGIN	19	8,8
Tubulovillös HGIN	1	0,1
Karzinome	1	5,2
Andere	14	4,0

Tabelle 6 Frequenz zwischen Index- und Follow-Up-Koloskopie bei initial unauffälligem Befund und auffälligem Befund im Follow-Up

Von den 1978 Patient*innen, die in der Index-Koloskopie keine Adenome aufwiesen und sich im Betrachtungszeitraum einer in dieser Studie dokumentierten Follow-Up-Koloskopie unterzogen, zeigten 546 Patient*innen pathologische Befunde bei selbiger. 211 Patient*innen, deren Follow-Up-Koloskopie nach durchschnittlich 7 Jahren stattfand, wiesen Hyperplasten auf. Bei 74 Teilnehmer*innen wurden nach durchschnittlich 9 Jahren serratierte Adenome dokumentiert. In 226 Fällen wurden tubuläre Adenome festgestellt, 222 davon mit LGIN nach durchschnittlich 8 Jahren und 4 mit HGIN nach durchschnittlich 6 Jahren. In 20 Fällen wurden tubulovillöse Adenome detektiert, von denen 1 bereits im ersten Jahr nach der Index-Koloskopie eine HGIN aufwies und 19 eine LGIN mit einer durchschnittlichen Untersuchungsfrequenz von 9 Jahren. Des Weiteren wurde 1 Karzinom bei einer Follow-Up-Untersuchung nach 5 Jahren gefunden. Bei 14 Patient*innen wurden andere Befunde erhoben, die in dieser Studie nicht näher betrachtet werden. 1432 Patient*innen wiesen keine pathologischen Befunde auf.

4. Diskussion

Da es sich bei dieser Arbeit um eine Langzeitbetrachtung im Rahmen eines 10-Jahres-Follow-Ups handelt, konnten von den ursprünglich 12134 Patient*innen erwartungsgemäß nicht alle in die abschließende Auswertung einbezogen werden.

Von den 10377 in die Auswertung eingeschlossenen Patient*innen haben lediglich 3414 mindestens eine dokumentierte Follow-Up-Koloskopie durchführen lassen. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass im deutschlandweiten Durchschnitt lediglich 27% der anspruchsberechtigten Frauen und 26% der Männer eine rein präventive Koloskopie wahrnehmen. Dieser Anteil nimmt in der Altersgruppe der über 65-jährigen Patient*innen um weitere 30% bis 40% ab. (16) Da das durchschnittliche Alter der Patient*innen bereits zu Beginn des Beobachtungszeitraums 65 Jahre betrug, könnte dies ein Erklärungsansatz für die vergleichsweise geringe Teilnahmebereitschaft an einer Folgeuntersuchung sein. Im Rahmen einer Studie konnte anhand von Daten einer der größten deutschen Krankenkassen (AOK) festgestellt werden, dass etwa ein Drittel der Patient*innen, die mindestens eine Koloskopie wahrgenommen haben, mindestens eine weitere Koloskopie durchführen ließen. (24) Diese Feststellung deckt sich mit den hier gezeigten Ergebnissen, da es sich bei dem Patientenkollektiv der BECOP-Studie um Patient*innen handelt, die mindestens eine Screening-Koloskopie durchführen ließen. Die Datenerhebung im Rahmen des Follow-Ups zeigt, dass 32,9% (3414 von 10377) der Teilnehmer*innen mindestens eine weitere Koloskopie wahrgenommen haben.

Obwohl seit 2019 die systematische schriftliche Einladung vorsorgeberechtigter Patient*innen ab 55 Jahren etabliert ist, (11) und die Anzahl der dokumentierten Früherkennungskoloskopien im Jahr 2019 infolgedessen und infolge des herabgesetzten Mindestalters für Männer im Vergleich zum Vorjahr deutlich gestiegen ist, (17) gilt es zu eruieren, welche weiteren Maßnahmen ergriffen werden können, um möglichst viele Menschen über den präventiven Nutzen einer Vorsorge-Koloskopie zu informieren. Es ist denkbar, dass der flächendeckende Einsatz von Erinnerungssystemen in den gastroenterologischen Praxen dieses Ziel begünstigen könnte, da dort die Daten über Zeitpunkt und Befund der Index-Koloskopie sowie die Kontaktdaten der Patient*innen vorliegen. Von den 18 teilnehmenden Praxen gaben lediglich 4 Praxen an, ein solches Recall-System zu nutzen, von denen nur 3 auch die Patient*innen mit initial unauffälligem Koloskopie-Befund über den Anspruch auf eine erneute Koloskopie informieren. Diese Beobachtung legt nahe, dass im Bereich der Kommunikation mit den Patient*innen und durch die

Etablierung von Erinnerungssystemen ungenutztes Potential vorhanden ist, um die Teilnahmequote an erneuten Vorsorge-Untersuchungen zu erhöhen.

Im internationalen Vergleich bleibt Deutschland im Hinblick auf die Nutzung von IT-Systemen zur Kommunikation mit den Patient*innen deutlich unter den technischen Möglichkeiten. Nur 18% der in Deutschland niedergelassenen Ärzt*innen, die an einer Befragung zur Nutzung von Informationstechnologien teilnahmen, gaben an, elektronische Erinnerungen an Patient*innen zu verschicken, um diese an Vorsorgeuntersuchungen zu erinnern. (25)

In dieser Arbeit wird anhand der Gruppe von Teilnehmer*innen, deren initiale Screening-Koloskopie keine pathologischen Befunde aufwies, die Qualität selbiger und die angemessene Empfehlung zum Zeitpunkt einer Follow-Up-Koloskopie beurteilt. Es handelt sich dabei um 7506 (74,4%) Patient*innen, von denen lediglich bei 1978 (26,3%) mindestens eine endoskopische Follow-Up-Untersuchung dokumentiert wurde. Von diesen wiesen 546 Patient*innen, also mehr als ein Viertel (27,6%), pathologische Befunde auf. Dabei ist besonders zu beachten, dass neben Hyperplasten, serratierten Adenomen und LGIN auch Adenome mit tubulovillöser Histologie, die ein hohes Entartungsrisiko aufweisen, HGIN und ein Karzinom detektiert wurden. Bei dem Karzinom handelt es sich um ein Intervallkarzinom, das in diesem Fall 5 Jahre nach initial unauffälliger Screening-Koloskopie aufgetreten ist und somit bereits 5 Jahre vor der nächsten laut Leitlinien empfohlenen Koloskopie. Eine Metaanalyse nordamerikanischer Koloskopie-Daten zeigt, dass bei etwa 6 von 1000 Patient*innen, die sich einer vollständigen Koloskopie unterzogen haben, innerhalb des Intervalls bis zur nächsten empfohlenen Koloskopie, jedoch durchschnittlich bereits nach 4 Jahren ein Intervallkarzinom detektiert wird. (26) Eine weitere Studie (mit mehr als 200.000 Patient*innen) zeigte sogar, dass es sich bei 8,2% der im Rahmen selbiger Studie diagnostizierten Karzinome um Intervallkarzinome handelt. Das durchschnittliche Intervall bis zur Detektion betrug hier sogar nur etwas mehr als 3 Jahre. (27) Mögliche Gründe für Intervallkarzinome sind Läsionen, die in der Index-Koloskopie nicht identifiziert worden sind, oder auch unvollständig abgetragene Adenome. (26) Auch die Neuentstehung maligner Läsionen ist aufgrund von Modellen, die eine Karzinom-Wachstumszeit von 10,6 bis 25,8 Jahren nahelegen, (28) denkbar, jedoch unwahrscheinlich.

Im Rahmen der Screening-Koloskopie sollte eine durchschnittliche ADR von mindestens 30% bei Männern und mindestens 20% bei Frauen erreicht werden. (13) Dieses deckt sich mit den im Jahresbericht des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland erhobenen Daten. Im Jahr 2019 wurden bei 27,4% der Patient*innen Adenome detektiert. Die ADR war dabei

mit einem Anteil von 32,4% bei den untersuchten Männern deutlich größer als bei den Frauen mit 22,3%. (17) In dieser Studie wurde für die Index-Koloskopien eine durchschnittliche ADR von 22,8% und eine Karzinom-Detektion in fast 1% der Untersuchungen festgehalten, während in der Follow-Up-Endoskopie derer, die initial keine Adenome aufwiesen, eine ADR von 17% und ein Intervallkarzinom dokumentiert wurde.

Eine Studie aus Nordamerika mit mehr als 300.000 Teilnehmer*innen postuliert, dass ein inverser Zusammenhang zwischen der ADR und der Risikoreduktion im Hinblick auf das Auftreten von Intervallkarzinomen besteht, das mit der Zunahme der ADR sinkt. Für jedes Prozent, um das die ADR stieg, konnte das Karzinomrisiko um 3% verringert werden. Dabei fällt auf, dass in derselben Studie die ADR mit Werten zwischen 7,4% und 52,2% besonders stark variiert. Es konnte gezeigt werden, dass ein Zusammenhang von ADR und Anlass der Koloskopie besteht. Bei diagnostischen Endoskopien und Untersuchungen zur Verlaufsbeobachtung war die ADR signifikant größer als bei Vorsorge-Koloskopien. (27) Das legt die Vermutung nahe, dass eine größere Anzahl von Adenomen identifiziert wird, wenn bereits durch den Untersuchungsanlass das mutmaßliche Auffinden pathologischer Befunde erwartet wird. Dennoch scheint es weitere Faktoren zu geben, die die ADR der einzelnen Ärztinnen und Ärzte beeinflussen, da auch im Rahmen des BECOP-3-Projekts große interindividuelle Unterschiede bezüglich der ADR zwischen den Untersucher*innen beobachtet wurden. Bei diesen handelte es sich ausschließlich um präventive Koloskopien, (12) weshalb die Erwartungshaltung, die sich aus einem diagnostischen Untersuchungsanlass ergibt, dabei keine Rolle spielen dürfte.

Um die ADR weiter zu optimieren, kann neben der Überwachung der Länge der Untersuchungszeit möglicherweise die Nutzung umfangreicherer Video-Aufnahmen und die computer-gestützte Auswertung jener zielführend sein. Da mit zunehmender Menge an Bildmaterial auch die Komplexität der Analyse durch nur eine einzelne Person steigt, können Computerprogramme hilfreich sein. Die Entwicklung einer automatisierten Auswertung birgt verschiedene Herausforderungen. Neben technischen Aspekten wie Kamerabewegungen und Lichtreflexion muss auch die Diversität der Polypen hinsichtlich Größe und Beschaffenheit berücksichtigt werden. Ein weiterer einzukalkulierender Faktor ist die möglichst sichere Unterscheidung zwischen Artefakten wie beispielsweise Stuhlresten und Polypen. (13) Im Optimalfall sollte ein solches Programm Polypen sicher erkennen können und die Detektion durch ein auditives oder visuelles Signal anzeigen. (29) Eine online durchgeführte Befragung US-amerikanischer Gastroenterolog*innen hat gezeigt, dass großes Interesse am Einsatz computer-

assistierter Diagnostik besteht. Obwohl ein Konsens über die vorteilhaften Auswirkungen auf die ADR besteht, müssen auch der möglicherweise größere Zeitaufwand pro Koloskopie und die Anschaffungskosten berücksichtigt werden, die besonders für niedergelassene Ärztinnen und Ärzte ins Gewicht fallen. (30)

Die 4 tubulären Adenome mit HGIN, die nach durchschnittlich 6 Jahren detektiert wurden, werfen die Frage auf, ob es sich dabei, ähnlich wie bei den Intervallkarzinomen um Läsionen handeln könnte, die in der Index-Koloskopie möglicherweise übersehen wurden. Bei dem tubulovillösen Adenom mit HGIN, das bereits innerhalb der ersten zwei Monate nach der Index-Koloskopie detektiert wurde, ist in Betracht zu ziehen, dass es sich dabei möglicherweise nicht um eine Follow-Up-Koloskopie nach einer initial unauffälligen Untersuchung handeln könnte, sondern um eine Folge-Koloskopie aufgrund von Schwierigkeiten wie beispielsweise mangelnder Sauberkeit oder Abbruch der Untersuchung aufgrund von Schmerzen oder anderen Gründen.

Die Qualität der Darmvorbereitung wird seit 2009 anhand der Boston Bowel Preparation Scale (BBPS) beurteilt. Diese beruht auf einem Punktesystem, bei dem für die drei Bereiche des Kolons (rechtsseitiges Kolon mit Zökum und Kolon ascendens, Kolon transversum inklusive hepatischer und splenischer Flexur und linksseitiges Kolon mit Kolon descendens, Sigma und Rektum) jeweils 0 bis 3 Punkte für die Sauberkeit vergeben werden können. Dabei steht 0 für einen unvorbereiteten Darmabschnitt mit festen Stuhlanteilen, während 3 für sehr gute Einsehbarkeit steht. Insgesamt können so maximal 9 Punkte für ein optimal vorbereitetes Kolon erreicht werden. (31) Bei der Beurteilung der Screening-Koloskopie sollte auch der BBPS-Punktwert berücksichtigt werden. Bei einem Wert von mindestens 6 insgesamt beziehungsweise mindestens 2 pro Abschnitt kann davon ausgegangen werden, dass ein 10-Jahres-Follow-Up bei unauffälligem Befund angemessen ist. Bei einem Gesamtwert von lediglich 2 oder weniger sollte die Vorsorge-Koloskopie innerhalb eines Jahres wiederholt werden, (32) da ein großes Risiko besteht, dass aufgrund der stark eingeschränkten Einsicht der Darmschleimhaut Polypen oder andere maligne Läsionen übersehen worden sein könnten. (33) Da die Index-Koloskopien im Rahmen dieser Studie vor Einführung der BBPS 2009 durchgeführt wurden und auch ab 2009 nicht von einer sofortigen flächendeckenden Anwendung auszugehen ist, war die Dokumentation der Darmvorbereitung sehr heterogen und wurde nicht in die Auswertung einbezogen. Daher kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass durch mangelnde Sauberkeit bereits in der Screening-Untersuchung Polypen übersehen wurden und trotzdem die Empfehlung für eine erneute Koloskopie nach 10 Jahren ausgesprochen wurde. Möglicherweise trifft dies auch auf die HGIN Befunde und das

Intervallkarzinom in der Follow-Up-Koloskopie der Patient*innen zu, bei denen ursprünglich eine unauffällige Index-Koloskopie dokumentiert wurde.

Von den versendeten Fragebögen konnten lediglich 3307 (31,9%) ausgewertet werden. Da 4209 Patient*innen den Fragebogen nicht beantwortet haben, 291 die weitere Teilnahme ablehnten, 350 verstorben sind, 5 den Fragebogen unvollständig ausfüllten und 2215 unbekannt verzogen waren, konnte für insgesamt 68,1% der Teilnehmer*innen nicht ermittelt werden, ob weitere Koloskopien bei anderen Ärzt*innen stattgefunden haben. Dementsprechend kann für diese Patient*innen nur eine eingeschränkte Aussage bezüglich der Langzeiteffizienz getroffen werden. Für zukünftige Befragungen von Patient*innen sollten alternative Wege der Kontaktaufnahme in Betracht gezogen werden. Das postalische Versenden der Fragebögen war mit großem zeitlichen und finanziellen Aufwand verbunden, in Anbetracht dessen die Rücklaufquote die ursprünglichen Erwartungen an den Informationszugewinn nicht erfüllen konnte. Denkbar wären auch eine zusätzliche telefonische Erinnerung oder ein (finanzieller) Anreiz beispielsweise in Form von Gutscheinen, oder einer Aufwandsentschädigung, um die Teilnahmequote an der Befragung zu erhöhen. Die Vorankündigung eines Fragebogens scheint laut einer aktuellen kanadischen Studie die Rücklaufquote von Fragebögen nicht zu erhöhen. Es konnte sogar ein gegenteiliger Effekt von statistischer Signifikanz beobachtet werden. (34) Des Weiteren konnte in einer Studie aus Kalifornien gezeigt werden, dass die Antwortwahrscheinlichkeit auch von der Gestaltung des Fragebogens abhängig ist. So gehen Befragungen mit vielen Posten und weniger ansprechender optischer Gestaltung mit einer geringeren Rücklaufquote einher. Dieser Effekt scheint sich mit steigendem Alter noch stärker auszuprägen. (35)

Eine besondere Schwierigkeit bei der Befragung der Patient*innen stellt die strenge, in der Europäischen Union geltende, Datenschutz-Grundverordnung (EU-DSGVO) dar, da für die Erhebung und Auswertung gesundheitsbezogener Daten eine ausdrückliche Einwilligung erfolgen muss, die an einen bestimmten Zweck gebunden ist. So war es im Rahmen der Follow-Up-Studie nicht möglich, die Daten der unbekannt verzogenen Teilnehmer*innen zu ermitteln. (DSGVO Artikel 9, § 22 BDSG)

Da 701 (21,2%) der 3307 Patient*innen, die den Fragebogen beantwortet haben, eine weitere Koloskopie in einer anderen Einrichtung durchführen ließen, ist davon auszugehen, dass auch ein nicht zu vernachlässigender Anteil der Teilnehmer*innen, deren Fragebögen nicht ausgewertet werden konnten, weitere Kontroll-Koloskopien bei anderen Ärzt*innen durchführen ließen. Diese konnten mangels Kenntnis jedoch nicht in die Ergebnisse des BECOP-Follow-Up-Projektes

miteinfließen. Es ist nicht auszuschließen, dass diese fehlenden Informationen über mögliche weitere endoskopische Untersuchungen der Teilnehmer*innen, die den Fragebogen nicht beantwortet haben, das Gesamtergebnis zur Langzeiteffizienz verändern könnten. Da es im Rahmen des organisierten Krebsfrüherkennungsprogramms inzwischen die Möglichkeit gibt erneute Koloskopien als Wiederholungsuntersuchungen zu identifizieren, auch wenn diese nicht in derselben Praxis wie die initiale Koloskopie stattgefunden haben, versprechen weitere Langzeitbeobachtungen umfassendere Erkenntnisse zur Effektivität der Follow-Up-Koloskopien.

(17)

Da die Patient*innen mit initial unauffälliger Screening-Koloskopie sich im Durchschnitt bereits nach 7 Jahren einer weiteren Koloskopie unterzogen haben, ist eine Aussage darüber, ob ein 10-jähriges Untersuchungsintervall geeignet ist, um Entartungsprozesse frühzeitig zu erkennen, nur eingeschränkt möglich. Insbesondere die Detektion eines Intervallkarzinoms und weiterer Adenome mit HGIN lassen vermuten, dass das 10-Jahres-Intervall für eine kleine Gruppe von Patient*innen zu lang gefasst sein könnte. Es gilt in weiteren Studien herauszufinden, ob diese Patient*innen möglicherweise weitere besondere Risikofaktoren aufweisen, neben der Option, dass bei einer vorherigen Koloskopie bereits vorhandene Adenome nicht detektiert oder nur unvollständig entfernt wurden. In diesem Zusammenhang sollte auch die Darmvorbereitung anhand der BBPS berücksichtigt werden. Darüber hinaus bekräftigen diese Ergebnisse die Notwendigkeit, die ADR mit allen zur Verfügung stehenden Methoden zu optimieren und stets neu zu evaluieren, ob weitere Veränderungen vorgenommen werden können, um die Untersuchungsergebnisse zu verbessern und das Risiko für das Auftreten von Intervallkarzinomen zu minimieren.

Des Weiteren wurde im Rahmen dieser Studie nicht dokumentiert, weshalb die Patient*innen eine Follow-Up-Koloskopie durchführen ließen. Es ist möglich, dass Studienteilnehmer*innen, deren zweite Koloskopie bereits zu einem deutlich früheren Zeitpunkt als ursprünglich empfohlen dokumentiert wurde, in der Zwischenzeit Symptome entwickelt haben und dass es sich deshalb nicht um eine weitere Screening-Koloskopie, sondern um eine diagnostische Untersuchung handelt.

5. Zusammenfassung

Abschließend ist festzustellen, dass keine eindeutige Aussage bezüglich der Langzeiteffizienz und der Empfehlung eines 10-Jahres-Intervalls bis zur nächsten Untersuchung bei initial unauffälligem Befund getroffen werden kann. Obwohl die Vorsorge-Koloskopie seit 2002 im Rahmen des nationalen Krebsfrüherkennungsprogramms etabliert ist, gilt es, weiterhin nach Möglichkeiten zu suchen, um die Teilnahmequote zu erhöhen und die Patient*innen darüber zu informieren, dass auch bei unauffälligem Befund Notwendigkeit und Anspruch auf eine weitere Koloskopie bestehen.

Die Qualität einer Vorsorge-Koloskopie ist von vielen verschiedenen Faktoren abhängig. Während die BBPS zur Beurteilung der Darmvorbereitung erst 2009 eingeführt wurde und somit bei den Index-Koloskopien dieser Studie nicht berücksichtigt werden konnte, konnten auch bei der Weiterentwicklung der Endoskope in den letzten Jahren viele Fortschritte verzeichnet werden. Dennoch gilt es, weiterhin zu überprüfen, ob beispielsweise verschiedene Aufsatzkappen zur besseren Schleimhautbeurteilung und die sich auch künftig weiter entwickelnden optischen Auflösungstechniken flächendeckend eingesetzt werden und die gewünschte Verbesserung der ADR bewirken können.

Der optimale Zeitpunkt für eine zweite Koloskopie nach initial unauffälligem Befund sollte anhand verschiedener Parameter festgelegt werden. Neben dem Index-Befund sollten auch die Sauberkeit des Darms anhand der BBPS und mögliche Beschwerden oder weitere Risikofaktoren der Patient*innen berücksichtigt werden. Eine Erinnerung seitens der Praxen könnte dabei die Teilnahmequote positiv beeinflussen.

6. Literaturverzeichnis

1. Müller MDmuM. Chirurgie für Studium und Praxis. 14. Auflage ed: Medizinische Verlags- und Informationsdienste; 2018/2019.
2. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. RK-I. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021.
3. Herold GuM. Innere Medizin 2021: Dr. Gerd Herold; 2021.
4. Manes G, Andreati P, Omazzi B, Bezzio C, Redaelli D, Devani M, Morganti D, Reati R, Saibeni S, Mandelli E, Arena I, Hassan C, de Nucci G. Efficacy of withdrawal time monitoring in adenoma detection with or without the aid of a full-spectrum scope. *Endosc Int Open*. 2019;7(9):E1135-e42.
5. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. RK-I. Krebs in Deutschland 2015/2016. 2019.
6. Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019, 2019, 01 [Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>].
7. IQWiG. gesundheitsinformationen.de: IQWiG; [updated 14.07.2021. Available from: <https://www.gesundheitsinformation.de/darmkrebs.html#Weitere-Informationen>].
8. Rex DK, Dekker E. How we resect colorectal polyps <20 mm in size. *Endoscopy*. 2018;50(11):1112-5.
9. Kim SY, Kim HS, Park HJ. Adverse events related to colonoscopy: Global trends and future challenges. *World J Gastroenterol*. 2019;25(2):190-204.
10. Meklin J, Syrjänen K, Eskelinen M. Fecal Occult Blood Tests in Colorectal Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis of Traditional and New-generation Fecal Immunochemical Tests. *Anticancer Res*. 2020;40(7):3591-604.
11. (BMG) BfG. Ziel 2b - Weiterentwicklung der Darmkrebsfrüherkennung: Bundesministerium für Gesundheit (BMG) Referat L7 "Presse"; [updated 28.02.2022. Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/nationaler-krebsplan/was-haben-wir-bisher-erreicht/ziel-2b.html>].
12. Adler A, Wegscheider K, Lieberman D, Aminai A, Aschenbeck J, Drossel R, Mayr M, Mross M, Scheel M, Schroder A, Gerber K, Stange G, Roll S, Gauger U, Wiedenmann B, Altenhofen L, Rosch T. Factors determining the quality of screening colonoscopy: a prospective study on adenoma detection rates, from 12,134 examinations (Berlin colonoscopy project 3, BECOP-3). *Gut*. 2013;62(2):236-41.
13. Allescher HD, Weingart V. Optimizing Screening Colonoscopy: Strategies and Alternatives. *Visc Med*. 2019;35(4):215-25.
14. Leung WK, Lo OS, Liu KS, Tong T, But DY, Lam FY, Hsu AS, Wong SY, Seto WK, Hung IF, Law WL. Detection of colorectal adenoma by narrow band imaging (HQ190) vs. high-definition white light colonoscopy: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(6):855-63.
15. Haug U, Rösch T, Hoffmeister M, Katalinic A, Brenner H, Becker N. [Implementing an Organised Colorectal Cancer Screening Programme in Germany: Opportunities and Challenges]. *Gesundheitswesen*. 2015;77(11):869-74.
16. Steffen A HJ, Hagen B, Akmatov MK, Bätzing J. Inanspruchnahme der Darmkrebsfrüherkennung in den Jahren 2009 bis 2018: eine Bestandsaufnahme auf Basis bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten.: Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi); Berlin 2020 [Available from: <https://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=108>].

17. Kretschmann J EMC, Lichtner F, Hagen B. Früherkennungskoloskopie Jahresbericht 2019: Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi); 2021 [Available from: https://www.zi.de/fileadmin/images/content/PDFs_alle/Koloskopie-Jahresbericht_2019.pdf].
18. Koch-Institut R. Dashboard zu Gesundheit in Deutschland aktuell - GEDA 2019/2020. Berlin2022 [updated 16.03.2022. Available from: https://public.tableau.com/app/profile/robert.koch.institut/viz/Gesundheit_in_Deutschland_aktue_II/GEDA_20192020-EHIS].
19. 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):281-7.
20. Brenner H, Altenhofen L, Stock C, Hoffmeister M. Prevention, early detection, and overdiagnosis of colorectal cancer within 10 years of screening colonoscopy in Germany. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(4):717-23.
21. Kahi CJ, Imperiale TF, Juliar BE, Rex DK. Effect of screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(7):770-5; quiz 11.
22. Ainalai A, Rosch T, Aschenbeck J, Mayr M, Drossel R, Schroder A, Scheel M, Treytnar D, Gauger U, Stange G, Simon F, Adler A. Live image processing does not increase adenoma detection rate during colonoscopy: a randomized comparison between FICE and conventional imaging (Berlin Colonoscopy Project 5, BECOP-5). *Am J Gastroenterol.* 2010;105(11):2383-8.
23. Adler A, Roll S, Marowski B, Drossel R, Rehs HU, Willich SN, Riese J, Wiedenmann B, Rosch T, Berlin Private-Practice Gastroenterology Working G. Appropriateness of colonoscopy in the era of colorectal cancer screening: a prospective, multicenter study in a private-practice setting (Berlin Colonoscopy Project 1, BECOP 1). *Dis Colon Rectum.* 2007;50(10):1628-38.
24. Stock C, Ihle P, Schubert I, Brenner H. Colonoscopy and fecal occult blood test use in Germany: results from a large insurance-based cohort. *Endoscopy.* 2011;43(09):771-81.
25. Hertle D, Stock S. [Commonwealth Fund Survey 2012: Survey of Primary Care Doctors in 11 Countries: Use of Health Information Technology and Important Aspects of Care]. *Gesundheitswesen.* 2015;77(8-9):542-9.
26. Robertson DJ, Lieberman DA, Winawer SJ, Ahnen DJ, Baron JA, Schatzkin A, Cross AJ, Zauber AG, Church TR, Lance P, Greenberg ER, Martínez ME. Colorectal cancers soon after colonoscopy: a pooled multicohort analysis. *Gut.* 2014;63(6):949-56.
27. Corley DA, Jensen CD, Marks AR, Zhao WK, Lee JK, Doubeni CA, Zauber AG, de Boer J, Fireman BH, Schottinger JE, Quinn VP, Ghai NR, Levin TR, Quesenberry CP. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med.* 2014;370(14):1298-306.
28. Kuntz KM, Lansdorp-Vogelaar I, Rutter CM, Knudsen AB, van Ballegooijen M, Savarino JE, Feuer EJ, Zauber AG. A Systematic Comparison of Microsimulation Models of Colorectal Cancer: The Role of Assumptions about Adenoma Progression. *Medical Decision Making.* 2011;31(4):530-9.
29. Alagappan M, Brown JRG, Mori Y, Berzin TM. Artificial intelligence in gastrointestinal endoscopy: The future is almost here. *World J Gastrointest Endosc.* 2018;10(10):239-49.
30. Wadhwa V, Alagappan M, Gonzalez A, Gupta K, Brown JRG, Cohen J, Sawhney M, Pleskow D, Berzin TM. Physician sentiment toward artificial intelligence (AI) in colonoscopic practice: a survey of US gastroenterologists. *Endosc Int Open.* 2020;8(10):E1379-e84.
31. Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, Fix OK, Jacobson BC. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc.* 2009;69(3 Pt 2):620-5.
32. Calderwood AH, Schroy PC, 3rd, Lieberman DA, Logan JR, Zurfluh M, Jacobson BC. Boston Bowel Preparation Scale scores provide a standardized definition of adequate for describing bowel cleanliness. *Gastrointest Endosc.* 2014;80(2):269-76.

33. Kluge MA, Williams JL, Wu CK, Jacobson BC, Schroy PC, 3rd, Lieberman DA, Calderwood AH. Inadequate Boston Bowel Preparation Scale scores predict the risk of missed neoplasia on the next colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2018;87(3):744-51.
34. Hickey M, McIntyre L, Taljaard M, Abdulaziz K, Yadav K, Hickey C, Perry JJ. Effect of prenotification on the response rate of a postal survey of emergency physicians: a randomised, controlled, assessor-blind trial. *BMJ Open.* 2021;11(9):e052843.
35. Burkhart Q, Orr N, Brown JA, Hays RD, Cleary PD, Beckett MK, Perry SE, Gaillot S, Elliott MN. Associations of Mail Survey Length and Layout With Response Rates. *Med Care Res Rev.* 2021;78(4):441-8.

7. Anhang

7. 1. Patienten-Fragebogen

Kennung:

BECOP Follow up – Studie

Berliner Koloskopie-Studie (BECOP) Follow-up

Fragebogen

Liebe Studienteilnehmerin, lieber Studienteilnehmer

die folgenden Fragen beziehen sich auf die zurückliegenden 10 Jahre. Bitte nehmen Sie sich genügend Zeit für das Ausfüllen des Fragebogens, damit Sie sich so genau wie möglich erinnern können.

Beachten Sie auch Folgendes:

- Bitte beantworten Sie alle Fragen vollständig und lassen Sie keine Frage aus.
- Kreuzen Sie bitte bei jeder Frage nur das an, was auf Sie zutrifft.
- Bei einigen Fragen sind mehrere Antworten möglich.
- Bitte beantworten Sie jede Frage so genau wie möglich. Wenn Sie aber z.B. bei Datumsangaben nur das Jahr wissen, ist uns auch damit geholfen.
- Sollten Sie etwas korrigieren, dann streichen Sie es durch und schreiben die Angaben darunter oder daneben

**Wenn Sie Fragen haben, können Sie jederzeit Kontakt zu uns aufnehmen
(siehe Teilnehmerinformation)**

1.1. Wann haben Sie diesen Fragebogen ausgefüllt? (z.B. heutiges Datum)

<input type="text"/>							
Tag		Monat		Jahr			

1.2. Wann wurden Sie geboren?

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Jahr			

1.3. Sind Sie...?

- ₁ männlich
 ₂ weiblich

1.4. Wieviele Darmspiegelungen wurden bei Ihnen bisher insgesamt durchgeführt?

<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------

2. Zwischen 2006 und 2008 wurde bei Ihnen eine Vorsorge-Darmspiegelung durchgeführt. erinnern Sie sich, wann diese stattfand?

Vorsorge-Darmspiegelung:

Monat			Jahr		

3. Wurden bei Ihnen nach dieser Vorsorge-Darmspiegelung weitere Darmspiegelungen (sog. Kontroll-Darmspiegelungen) durchgeführt?

- ₀ **Ja** Bitte weiter mit Frage 5 auf der nächsten Seite
- ₁ **Nein** Bitte weiter mit Frage 4



4. Aus welchen Gründen wurde keine Kontroll-Darmspiegelung durchgeführt?

Sie können mehrere Antworten ankreuzen.

- ₁ Meines Wissens nach war es nicht notwendig, eine Kontroll-Darmspiegelung durchführen zu lassen, denn:
- ₁ dies ist erst wieder im Jahr 20__ erforderlich.
 - ₂ gar nicht mehr notwendig.
- ₂ Mir hat folgender Arzt abgeraten, eine Kontroll-Darmspiegelung durchführen zu lassen.
- ₁ mein Hausarzt
 - ₂ mein Gastroenterologe
 - ₃ ein anderer Arzt. Welche Fachrichtung? _____
- ₃ Ich wollte keine Kontroll-Darmspiegelung durchführen lassen, weil:
- ₁ ich bei der letzten Darmspiegelung Schmerzen während der Untersuchung hatte.
 - ₂ ich bei der letzten Darmspiegelung Schmerzen nach der Untersuchung hatte.
 - ₃ ich Angst vor dem Ergebnis / Befund hatte.
 - ₄ andere gesundheitliche Probleme im Vordergrund stehen. ↴
Welche? _____
- ₄ Ich wollte eine Kontroll-Darmspiegelung durchführen lassen, aber:
- ₁ war mir nicht sicher, ob und wann dies erforderlich ist.
 - ₂ habe immer wieder vergessen, einen Termin zu vereinbaren.
 - ₃ hatte Schwierigkeiten, einen Termin zu bekommen.
 - ₄ wusste nicht, an wen ich mich wenden soll, da es einen Arztwechsel gab.
 - ₅ sonstige Gründe: _____

Kennung:

BECOP Follow up – Studie



Hier geht es weiter, wenn Sie die Frage 3 mit JA beantwortet haben

5. Wie viele Kontroll-Darmspiegelungen wurden bei Ihnen bisher insgesamt durchgeführt?

Anzahl der Kontroll-Darmspiegelungen: _____

Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen für alle Kontroll-Darmspiegelungen, die nach der Vorsorge-Darmspiegelung (2006 bis 2008) durchgeführt wurden.

5.1. Wann fand die erste Kontroll-Darmspiegelung statt und was war der Grund?

Erste Kontroll-Darmspiegelung: Monat Jahr

₁ Ich ließ die erste Kontroll-Darmspiegelung aufgrund folgender Beschwerden durchführen:

₁ zwischenzeitlich sichtbares Blut im Stuhl

₂ zwischenzeitlich positiver Stuhltest (auf Blut)

₃ andere Beschwerden: _____

₂ Ich hatte keine Beschwerden. Ich ließ diese Kontroll-Darmspiegelung durchführen, weil:

₁ ich mich erinnerte, dass mir bei der letzten Darmspiegelung zu einer erneuten Darmspiegelung geraten wurde

₂ ich von meinem Hausarzt daran erinnert wurde, eine erneute Darmspiegelung durchführen zu lassen.

₃ ich von dem Arzt, der die Darmspiegelung durchgeführt hat, ein Erinnerungsschreiben bekommen habe, dass eine erneute Darmspiegelung stattfinden soll.

₄ Anderes: _____



Bitte teilen Sie uns den Namen des Arztes oder der Praxis / Klinik mit, in der die erste Kontroll-Darmspiegelung durchgeführt wurde:



Siehe nächste Seite, falls weitere Kontroll-Darmspiegelungen stattgefunden haben

5.2. Wann fand die zweite Kontroll-Darmspiegelung statt und was war der Grund?

Zweite Kontroll-Darmspiegelung: Monat Jahr

- ₁ Ich ließ die zweite Kontroll-Darmspiegelung aufgrund folgender Beschwerden durchführen:
- ₁ zwischenzeitlich sichtbares Blut im Stuhl
 - ₂ zwischenzeitlich positiver Stuhltest (auf Blut)
 - ₃ andere Beschwerden: _____
- ₂ Ich hatte keine Beschwerden. Ich ließ diese Kontroll-Darmspiegelung durchführen, weil:
- ₁ ich mich erinnern konnte, dass mir bei der letzten Darmspiegelung zu einer erneuten Darmspiegelung geraten wurde
 - ₂ ich von meinem Hausarzt daran erinnert wurde, eine erneute Darmspiegelung durchführen zu lassen.
 - ₃ ich von dem Arzt, der die Darmspiegelung durchgeführt hat, ein Erinnerungsschreiben bekommen habe, dass eine erneute Darmspiegelung stattfinden soll.
 - ₄ Anderes: _____

 Bitte teilen Sie uns den Namen des Arztes oder der Praxis / Klinik mit, in der die zweite Kontroll-Darmspiegelung durchgeführt wurde:



Siehe nächste Seite, falls weitere Kontroll-Darmspiegelungen stattgefunden haben

5.3. Wann fand die dritte Kontroll-Darmspiegelung statt und was war der Grund?

Dritte Kontroll-Darmspiegelung: Monat Jahr

₁ Ich ließ die dritte Kontroll-Darmspiegelung aufgrund folgender Beschwerden durchführen:

- ₁ zwischenzeitlich sichtbares Blut im Stuhl
- ₂ zwischenzeitlich positiver Stuhltest (auf Blut)

₃ andere Beschwerden: _____

₂ Ich hatte keine Beschwerden. Ich ließ diese Kontroll-Darmspiegelung durchführen, weil:

- ₁ ich mich erinnern konnte, dass mir bei der letzten Darmspiegelung zu einer erneuten Darmspiegelung geraten wurde
- ₂ ich von meinem Hausarzt daran erinnert wurde, eine erneute Darmspiegelung durchführen zu lassen.
- ₃ ich von dem Arzt, der die Darmspiegelung durchgeführt hat, ein Erinnerungsschreiben bekommen habe, dass eine erneute Darmspiegelung stattfinden soll.

₄ Anderes: _____



Bitte teilen Sie uns den Namen des Arztes oder der Praxis / Klinik mit, in der die dritte Kontroll-Darmspiegelung durchgeführt wurde:

Herzlichen Dank für Ihre Unterstützung!

7. 2. Einverständniserklärung gemäß Datenschutzverordnung

Berliner Endoskopie Studien Team (B.E.S.T.)

Chausseestr.16
10115 Berlin
Tel.: 030- 63371760

Berliner Koloskopie-Studie (BECOP-Studie) Einverständniserklärung

Im Rahmen der Teilnahme an der BECOP-Studie im Zuge meiner Vorsorge-Darmspiegelung (2006-2008) wurde ich über eine geplante Nachbefragung zur Nachsorge nach Polypentfernung aufgeklärt.

Ich habe die Teilnehmerinformation zur Nachbefragung mit allen nötigen Informationen zu dem Ziel und dem Inhalt der Studie sowie den Hinweisen zum Datenschutz erhalten und verstanden.

Ich weiß, dass:

- die Teilnahme an der geplanten Nacherhebung freiwillig ist;
- ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung widerrufen kann;
- ich nicht alle Fragen beantworten muss;
- mir bei Nichtteilnahme oder Widerruf der Entscheidung keine Nachteile entstehen;
- bei Widerruf der Einwilligung alle personenidentifizierenden Angaben unverzüglich gelöscht, solange diese noch nicht anonymisiert worden sind. (Ein Widerruf bereits anonymisierter Daten ist nicht möglich).
- wohin ich mich bei auftretenden Fragen wenden kann.

Mit der Archivierung und Speicherung der im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten bin ich einverstanden. Ich stimme der Übermittlung dieser Daten in verschlüsselter Form (pseudonymisiert) an die zentrale Auswertestelle (Prof. Dr. Thomas Rösch, Klinikum Hamburg-Eppendorf – UKE) zu.

Ich stimme weiterhin der Einholung der Befunde meiner Darmspiegelung(en) im Rahmen der o.g. Studie zu. Zu diesem Zweck entbinde ich die von mir in dem Fragebogen genannten Ärzte bzw. den Arzt, bei dem die Vorsorge-Darmspiegelung durchgeführt wurde, von der ärztlichen Schweigepflicht. Dies betrifft die Übermittlung von mit der/den Darmspiegelung(en) im Zusammenhang stehenden Befunden und patientenbezogenen Daten.

Ihr Vor- und Nachname in Druckbuchstaben

Ort, Datum

Unterschrift

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, [Katharina Sophia Schmidt], versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: [Langzeiteffizienz der Screening-Koloskopie nach initial unauffälliger Koloskopie anhand des 10-Jahres Follow-ups (Berlin Colonoscopy Project BECOP) - Long-term efficiency of screening colonoscopy after initially unremarkable colonoscopy based on 10-year follow-up (Berlin Colonoscopy Project BECOP)] selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

[Katharina Sophia Schmidt] hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: [Zimmermann-Fraedrich K. , Sehner S. , Herter J. , Hucklenbroich S. , Schmidt K. , Adler A. , Haug U. , Rösch T.], [Qualitätserfassung von Surveillance-Koloskopie 10 Jahre nach Polypektomie im Berliner Vorsorge-Koloskopie-Projekt (BECOP)], [Zeitschrift für Gastroenterologie 59 (8) , Viszeralmedizin 2021 Gemeinsame Jahrestagung Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Abstract: A-1249-0009-00522], [2021]

Beitrag im Einzelnen: Projektplanung: Aufteilung der 12134 Studienteilnehmer*innen anhand der Praxen, in denen die erste Koloskopie durchgeführt wurde, Überarbeitung und Ergänzung der Excel-Tabelle zur Auswertung der Koloskopiebefunde, Datenerhebung und Dateneingabe: sichten der Koloskopiebefunde und detaillierte Eingabe in die zuvor erstellten Exceltabellen (1/3 der Gesamtdaten erhoben), und Datenauswertung: Berechnung des Intervalls zwischen Index- und Follow-Up-Koloskopie für Patient*innen, die initial keine Adenome hatten

Publikation 2: [Zimmermann-Fraedrich K. , Sehner S. , Herter J. , Hucklenbroich S. , Schmidt K. , Adler A. , Haug U. , Rösch T.], [Patientenadhärenz in der Koloskopie-Nachsorge im 10-Jahres Follow-up der Berliner Vorsorge-Koloskopie-Studie (BECOP)], [Zeitschrift für Gastroenterologie 59 (8) , Viszeralmedizin 2021 Gemeinsame Jahrestagung Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Abstract: A-1249-0009-00521], [2021]

Beitrag im Einzelnen: Projektplanung: Aufteilung der 12134 Studienteilnehmer*innen anhand der Praxen, in denen die erste Koloskopie durchgeführt wurde, Datenerhebung und Dateneingabe: sichten der beantworteten Fragebögen und detaillierte Eingabe in die zuvor erstellten Exceltabellen (1/5 der Gesamtdaten eingegeben)

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Qualitätserfassung von Surveillance-Koloskopie 10 Jahre nach Polypektomie im Berliner Vorsorge-Koloskopie-Projekt (BECOP), Abstract: A-1249-0009-00522

Patientenadhärenz in der Koloskopie-Nachsorge im 10-Jahres Follow-up der Berliner Vorsorge-Koloskopie-Studie (BECOP), Abstract: A-1249-0009-00521

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Bojarski, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung in der Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie der Charité Berlin durchzuführen.

Herrn Prof. Dr. Thomas Rösch, und Frau Dr. Katharina Zimmermann-Fraedrich danke ich für die hervorragende und intensive Betreuung des gesamten BECOP-Projektes. Mit ihrem Engagement und ihren Anregungen haben sie wesentlich zum Erfolg und zur Fertigstellung der gesamten Arbeit beigetragen.

Außerdem möchte ich mich bei Claudia Neitzke für ihren Rat und ihren Zuspruch besonders in organisatorischen Fragen bedanken.

Ich danke allen Berliner Praxen für die Teilnahme an unserer Studie und die stets zuverlässige und entgegenkommende Zusammenarbeit.

Außerdem danke ich den Doktorandinnen Josephine und Sophie für die hervorragende Zusammenarbeit und die konstante gegenseitige Unterstützung und Ermutigung.

Meinen Eltern und meinem Freund Sören danke ich für ihre Geduld und die uneingeschränkte, liebevolle Unterstützung und die motivierenden Gespräche, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Schmidt, Katharina Sophia
Emailadresse: ka.schmidt@charite.de
Matrikelnummer: 220707
PromotionsbetreuerIn: PD Dr. Christian Bojarski, Charité
Prof. Dr. Thomas Rösch, UKE
Promotionsinstitution / Klinik: Medizinische Klinik für
Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie, Charité

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Katharina Sophia Schmidt innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 30.09.2021
- Termin 2: 02.02.2022

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Deskriptive Darstellung der Daten
- Kreuztabellen mit Chi-Quadrat-Test
- Analyse des Zeit-Intervalls:
Analyse mit Hilfe Cox-Regression, Darstellung mittels Kaplan-Meier-Kurven

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 23. März 2022

Name der Beraterin: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Digital
unterscriben von
Geraldine Rauch
Datum: 2022.03.23
16:25:11 +01'00'

Geraldine Rauch

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

