

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktorin: Prof. Dr. med. Julia Mayerle

Leistungsfähigkeit verschiedener Screeningverfahren
zur Detektion kolorektaler Neoplasien
unter Berücksichtigung des Patientenkomforts

Untersuchungen zur Münchner Darmkrebsvorsorgestudie

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Anja Pohl

aus Herzberg/Elster

2017

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Frank Kolligs

Mitberichterstatter: Prof. Anne-Laure Boulesteix

Mitbetreuung durch den

Promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Anno Graser

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 23.11.2017

Für
Patrick, Felicia und Lennart

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
1.1	Epidemiologie des kolorektalen Karzinoms	7
1.2	Ätiologie und Risikofaktoren	8
1.3	Karzinogenese - Histologie - Pathogenese	10
1.4	Klinik	12
1.5	Prävention	13
1.6	Gegenwärtige Screeningregime	14
1.6.1	Vorsorgeuntersuchung in Deutschland seit 2002	14
1.6.2	Fäkaler okkultter Bluttest im Stuhl (FOBT)	15
1.6.3	Sigmoidoskopie	17
1.6.4	Koloskopie (OC)	18
1.7	Neue und in Entwicklung befindliche Screeningverfahren	20
1.7.1	CT – Colonographie (CTC)	20
1.7.2	MR – Colonographie (MRC)	21
1.7.3	immunologische und molekulare Stuhltests	22
1.7.4	Bluttest (Septin 9)	24
1.7.5	Kapselendoskopie (CCE)	24
1.8	Kosten für Screening in Deutschland	25
1.9	Akzeptanz der Vorsorgeuntersuchungen	26
2	Zielsetzung	29
3	Teilnehmer und Methoden	30
3.1	Teilnehmerrekrutierung	30
3.2	Teilnehmerkollektiv	30
3.3	Teilnehmervorbereitung	34
3.4	Untersuchungsablauf, Dokumentation und Befundung der CTC	35
3.5	Untersuchungsablauf, Dokumentation und Befundung der OC	37
3.6	Sigmoidoskopie und Stuhltests	38

3.7	Teilnehmerfragebogen	39
3.8	Statistische Auswertung	39
3.9	Berechnung der Untersuchungskosten	42
4	Ergebnisse	44
4.1	Ergebnisse der Screeningverfahren	44
4.2	Anwendbarkeit des Risiko-Index	53
4.3	Koloskopieüberweisungsrate und NNS	54
4.4	Detektion fortgeschrittener Neoplasien unter Annahme realer Bedingungen im Studienkollektiv	56
4.5	Kosten für Koloskopie und CTC bezogen auf das Studienkollektiv	57
4.6	Ergebnisse der Fragebögen	61
	4.6.1 Evaluation der Vorbereitungsmaßnahmen	61
	4.6.2 Evaluation der Beschwerden	63
	4.6.3 Evaluation der Untersuchungszeit und des Gesamteindrucks	66
	4.6.4 Evaluation der Präferenz	68
5	Diskussion	70
5.1	Koloskopie	71
5.2	FOBT	71
5.3	Sigmoidoskopie	72
5.4	Kombination CTC und Sigmoidoskopie	73
5.5	CTC	73
5.6	Komplikationsrate	74
5.7	Koloskopieüberweisungsrate und NNS	75
5.8	Risikoadaptiertes Procedere und Risiko-Index	75
5.9	Untersuchungskosten	76
5.10	Teilnehmerakzeptanz/Compliance	78
5.11	Abschluss der Diskussion	81
6	Zusammenfassung	83
7	Literatur	85

8	Abkürzungen	100
9	Anhang	101
9.1	Teilnehmerfragebogen	101
9.2	Befundungsbogen	104
10	Danksagung	105
11	Eidesstattliche Versicherung	106

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des kolorektalen Karzinoms

In Deutschland erkrankten im Jahr 2010 ca. 63.000 Menschen am kolorektalen Karzinom und ungefähr 26.000 Personen verstarben im gleichen Jahr an dieser Erkrankung [Krebs in Deutschland 2009/2010, RKI 2013 D]. Die Malignome des Dick- und Mastdarmes zählen zur zweithäufigsten Krebsneuerkrankung bei Frauen und zur dritthäufigsten bei Männern in Deutschland. Prognostisch ist mit knapp 64.000 Neuerkrankungen für das Jahr 2014 zu rechnen [Krebs in Deutschland 2009/2010, RKI 2013 D]. Das kolorektale Karzinom ist die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache in Industrieländern [Podolsky DK 2004; Winawer SJ 2003].

Ab dem 50. Lebensjahr steigt die Zahl der Neuerkrankungen steil an, dabei beträgt das mittlere Erkrankungsalter bei Männern 71 und bei Frauen 75 Jahre [Krebs in Deutschland 2009/2010, RKI 2013]. In den Jahren 1980-2000 konnte eine Zunahme der Inzidenz bei Männern und Frauen um 45 bzw. 25% beobachtet werden, dagegen nahmen im gleichen Zeitraum die Sterberaten bei Männern und Frauen um insgesamt 20 bzw. 35% ab [Robert Koch-Institut 2010, Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland]. Das Lebenszeitrisko der Normalbevölkerung, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, liegt bei 5-6% [Krebs in Deutschland 2009/2010, RKI 2013]. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate aller diagnostizierten kolorektalen Karzinome betrug 2009-2010 ca. 65% [Krebs in Deutschland 2009/2010, RKI 2013]. Die Prognose der Erkrankung ist abhängig vom Stadium (UICC I-IV). Berücksichtigt wird hierbei die Tiefe der Infiltration in die Darmwand, das Vorhandensein von Lymphknoten- und Fernmetastasen. Liegt die 5-Jahres-Überlebensrate im Frühstadium (UICC I) noch bei ca. 80-90% sinkt diese im metastasierten Stadium IV auf nur noch ca. 10% [Schalhorn A 2006].

Bei den kolorektalen Karzinomen handelt es sich in etwa 75% um sporadische Erkrankungen [Layer G 2008]. Dagegen liegt in bis zu 20% der Fälle ein erhöhtes familiäres Risiko zugrunde, bei dem zwei oder mehr erst- und/oder zweitgradig

Verwandte an einem Kolonkarzinom erkrankten [Lynch HT 2003]. Hereditäre Tumoren (HNPCC, FAP, Hamartöse Polyposis-Syndrome) haben einen Anteil von ca. 5% [Lynch HT 2003].

1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Entsprechend der Unterteilung in sporadisches, familiär gehäuftes und hereditäres kolorektales Karzinom können auch die Ursachen bzw. Risikofaktoren unterschieden werden. Dabei spielen bei den sporadisch auftretenden Tumoren das Patientenalter, Geschlecht sowie Ernährungs- und Lebensgewohnheiten eine wichtige Rolle [Santarelli RL 2008, Tárraga 2014]. So steigt das Erkrankungsrisiko ab dem 50. Lebensjahr stetig an. Das mittlere Erkrankungsalter bei Männern liegt bei 72 und bei Frauen bei 75 Jahren [Krebs in Deutschland 2011/2012, RKI 2015 D]. Zwischen 1990 und 2004 kam es zu einem wesentlichen Anstieg der Darmkrebsprävalenz aufgrund von erhöhten Erkrankungsraten, besseren Überlebenschancen und demografischen Veränderungen [Krebs in Deutschland 2009/2010, Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland 2010].

Bezüglich der Ernährung liegen derzeit nicht eindeutige Studienergebnisse vor. Hierbei ist beispielsweise der Einfluss von fettreicher Ernährung noch ungeklärt [Tárraga 2014]. Dagegen ist der Verzehr von Fleisch mit einer Risikoerhöhung für die Entstehung kolorektaler Karzinome verbunden [Santarelli RL 2008]. Als sicherer Risikofaktor gilt für beide Geschlechter erhöhtes abdominales Fettgewebe. Zudem haben Männer mit einem hohen Gesamtgewicht und erhöhtem BMI ein höheres Karzinomrisiko [Pischoon T 2006]. Ein alleiniger Einfluss von Obst und Gemüse auf eine Minderung des Karzinomrisikos kann nicht sicher bestimmt werden [van Duijnhoven FJB 2009].

Vielmehr lässt sich ein vielseitiger Zusammenhang zwischen fettreicher, ballaststoffarmer Ernährung, Bewegungsmangel, Übergewicht sowie Tabak- und Alkoholkonsum und einem erhöhten Kolonkarzinomrisiko erkennen [van Duijnhoven FJB 2009, Tárraga 2014, Pischoon T 2006, De Pergola G 2013, Wolin KY 2010].

Dem Anteil der sporadischen Tumoren stehen mit ca. 20% die Gruppe der familiär gehäuften und mit ca. 5% die hereditären Karzinome gegenüber [Lynch HT 2003]. Ein familiäres Risiko für die Entstehung eines Kolonkarzinoms liegt vor, wenn ein oder mehrere Familienmitglieder erst- bzw. zweitgradiger Verwandtschaft am kolorektalen Karzinom erkrankten. Das Erkrankungsalter ist ca. um das 55. Lebensjahr [Krebs in D 2009/2010, Lynch HT 2003]. Hereditäre Karzinome, wie HNPCC (hereditär nichtpolypöses kolorektales Karzinom, Lynch Syndrom) und FAP (familiär adenomatöse Polyposis coli) weisen einen autosomal-dominanten Erbgang auf [Kullmann 2003, Lynch HT 2003]. Das HNPCC ist gekennzeichnet durch bevorzugt rechtsseitig auftretende Kolonkarzinome im mittleren Erwachsenenalter (ca. 45. Lebensjahr) [Lynch HT 2003]. Ursächlich liegt eine Mutation in den Mismatchreparaturgenen zugrunde. Die Adenom-Karzinom-Sequenz ist auf 2-3 Jahre verkürzt. Diagnostisch werden neben einer Familienanamnese, den Amsterdam Kriterien auch genetische Untersuchungen durchgeführt [Lynch HT 2003].

Die FAP ist gekennzeichnet durch das Auftreten einer Vielzahl an Polypen im gesamten Kolorektum. Das Erkrankungsalter liegt im Jugend- bzw. jungen Erwachsenenalter [Lynch HT 2003]. Dabei kommt es zu einer gesteigerten Entartungstendenz dieser Polypen, so dass mit Früherkennungsuntersuchungen schon im Kindesalter begonnen werden muss. Die Diagnose einer FAP wird aufgrund eines genetischen Nachweises einer APC- Mutation oder dem Vorhandensein eines erstgradig Verwandten mit gesicherter FAP gestellt [Lynch HT 2003].

Des Weiteren sind chronisch entzündliche Darmerkrankungen (z.B. Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) mit einem erhöhten Karzinomrisiko vergesellschaftet [Krebs in Deutschland 2005/2006, RKI 2010].

1.3 Karzinogenese – Histologie – Pathogenese

Der Begriff der Adenom-Karzinom-Sequenz wurde 1975 durch Morson et al. begründet und beschreibt die Karzinomentstehung über benigne Vorläuferstufen über einen Zeitraum von 10-15 Jahren [Muto T, Morson BC 1975]. Die Zuordnung der jeweiligen Mutation eines oder mehrerer Gene zu den histologischen Neoplasiestadien bis hin zum Karzinom erfolgte 1990 durch Fearon und Vogelstein [Fearon ER 1990].

Etwa 80-85% der sporadisch auftretenden Kolonkarzinome folgen dem Weg der chromosomalen Instabilität (CIN). Dabei kommt es zunächst zu einem Verlust bzw. einer Mutation des APC-Gens. Dies hat eine autonome Vermehrung von Zellen zur Folge [Fearon ER 1990, Layer G 2008, Morán A 2010]. Die Aktivierung des K-RAS-Oncogens führt zu unregulierter Zellvermehrung. Eine Deletion am Chromosom 18q21 bedingt einen Wegfall der Kontakthemmung der Proliferation. Schließlich führt die Inaktivierung weiterer Tumorsuppressorgene (SMAD4 und p 53) zu einem Verlust der DNA-Reparatur-Kontrolle und Zellzykluskontrolle. Diese Veränderungen führen schrittweise zur Umwandlung des normalen Epithels zu Adenomen unterschiedlicher Schweregrade und schließlich zum Karzinom [Riede, Schäfer Allgemeine und spezielle Pathologie; Fearon, ER 1990].

Die Karzinogenese über die Mikrosatelliteninstabilität (MSI) findet sich in ca. 15% aller Kolonkarzinome [Boland CR 2010]. Mikrosatelliten sind charakteristische, repetitive DNA-Sequenzen, die nicht kodierend sind. Sie befinden sich in jedem Gewebe und sind individuell einzigartig, aber von einheitlicher Länge [Boland CR 2010]. Tumore mit Mikrosatelliteninstabilität sind charakterisiert durch eine Vielzahl an Mutationen im Bereich der Mikrosatellitensequenzen [Morán A 2010].

Die Mismatch-Reparaturgene übernehmen die Korrektur von falsch eingebauten Nukleotiden während der Replikation. Mutationen im Bereich der DNA-Mismatch-Reparaturgene (z.B. hMSH2, hMLH1, hMSH6) begünstigen eine Anhäufung von Replikationsfehlern. Die Folge kann eine Rasterverschiebung und damit eine Mutation im betroffenen Gen sein [Knippers R Molekulare Genetik 2001].

Bei den sporadisch auftretenden Kolonkarzinomen führt häufig eine Hypermethylierung des Promotors des hMLH1- Gens zur Inaktivierung der Mismatch-Reparaturgene [Ward R 2001]. Ca. 15-20% der sporadischen Kolonkarzinome entstehen aufgrund der Mikrosatelliteninstabilität (MSI) [Morán A 2010].

Der HNPCC- Erkrankung (Lynch Syndrom) liegt ebenfalls eine Mikrosatelliteninstabilität zugrunde. Allerdings wird diese durch ein oder mehrere Mutationen an Mismatch-Reparaturgenen bedingt (hMLH1, hMSH2) [Morán A 2010, Ward R 2001, Lynch HT 2003, Boland CR 2010].

Die adenomatösen Polypen werden histologisch in die Gruppen tubulär, tubulovillös und villös unterteilt. Im Rahmen der Früherkennungskoloskopien in Deutschland wurden bei 21,2% der Patienten Adenome entfernt und histologisch klassifiziert. Die größte Gruppe mit 17 % nahmen die tubulären Adenome ein, gefolgt von den tubulovillösen (3,4%) und villösen (0,2%) Läsionen. Adenome mit schwerer Dysplasie fanden sich in 0,4% der Fälle [ZI Projekt wissenschaftliche Begleitung von Früherkennungskoloskopien in Deutschland, 4. Jahresbericht, 2006]. Basierend auf den Daten zur wissenschaftlichen Begleitung von Früherkennungskoloskopien 2010 wurden fortgeschrittene Adenome bei insgesamt 9,0% der Männer und 5,1% der Frauen detektiert. Unter fortgeschrittenen Adenomen werden dabei Adenome zusammengefasst, die ≥ 1 cm im Durchmesser sind und/oder eine villöse Architektur und/oder eine hochgradige Dysplasie aufweisen (Sieg A 2006). Kolorektale Karzinome fanden sich bei 1,4% der Männer und 0,8% der Frauen [ZI Projekt wissenschaftliche Begleitung von Früherkennungskoloskopien in Deutschland, 8. Jahresbericht, 2010].

Eine morphologische Einteilung der Polypen erfolgt nach Polypenform und Polypengrößen. Dabei zeigen gestielte Polypen häufiger eine tubuläre Histologie. Histologisch als villös oder tubulovillös eingeordnete Adenome stellen sich häufig als sessile, flache und irreguläre Gewebsvermehrungen dar [Macari M 2004]. Hyperplastische Polypen gelten als benigne epitheliale Läsionen mit geringer Entartungstendenz [Winawer SJ 1993].

Histopathologisch stellen mit ca. 85% die Adenokarzinome die größte Gruppe der Kolonkarzinome dar. Mit ca. 1% werden neuroendokrine Tumore diagnostiziert. Bei der Lokalisation der kolorektalen Tumore kommen ca. 2/3 im Kolon und fast 30% im Rektum vor. Die verbleibenden ca. 3% verteilen sich auf den rektosigmoidalen Übergang und den Analkanal [Krebs in Deutschland 2009/2010, RKI 2013].

1.4 Klinik

Kolorektale Karzinome sind im prognostisch günstigen Frühstadium häufig asymptomatisch. Mit progredientem Tumorwachstum treten vermehrt Symptome wie Änderung der Stuhlgewohnheiten und/oder Blut im Stuhl auf. Zu diesem Ergebnis kam auch eine retrospektive Studie aus Leipzig [Schoppmeyer K 2009]. 83% der Patienten mit Kolonkarzinom wurden aufgrund von Beschwerden untersucht, dabei stand die Änderung der Stuhlgewohnheiten mit 42% an erster Stelle, gefolgt von Blut im Stuhl (41%) und Schmerzen. Des Weiteren klagen betroffene Patienten über Gewichtsverlust, Leistungsschwäche und Blutarmut. Ein Subileus kann ebenfalls Ausdruck eines Kolonkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium sein [Schalhorn A 2006; Schoppmeyer K 2009].

Ileus, Blutung, Darmwandperforation mit Peritonitis, sowie Infiltration in die Bauchwand und/oder Nachbarorgane stellen Komplikationen fortgeschrittener kolorektaler Karzinome dar [Siewert, Chirurgie].

Für die weiterführende Diagnostik eines möglichen Kolonkarzinoms ist die Patientenaussage „Blut im Stuhl“ genauer zu hinterfragen. Dabei kann es sich um auf dem Stuhl aufgelagertes Blut, Hämatochezie (frisches Blut im Stuhl), Teerstuhl (Melaena) oder verstecktes (okkultes) Blut handeln.

1.5 Prävention

Die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms betrug in Europa im Jahr 2012 447.090 [Ferlay J 2013, Tárrega 2014]. Diese hohe Inzidenz und die Tatsache, dass es aus gutartigen Vorstufen entsteht, belegen die Bedeutung eines gezielten Screeningprogramms. Screening und Früherkennungsuntersuchungen sind Teil der Sekundärprävention. Ihr Ziel ist die Senkung von Morbidität und Mortalität [Layer G 2008]. Die Untersuchungen sind für eine Gesamtpopulation bestimmt, um asymptomatische, aber erkrankte Personen zu finden. Gesucht wird nach klinisch signifikanten, organbegrenzten Tumoren, die kurativ behandelt werden können. Die sekundäre Prävention umfasst das Auffinden von präkanzerösen Läsionen und Karzinomen im Frühstadium [Layer G 2008]. Derzeit können FOBT, Koloskopie und ggf. die Sigmoidoskopie zur Diagnostik herangezogen werden [Pox CP 2013].

Für das kolorektale Karzinom liegt das Ziel der Primärprävention in der Verhinderung der Adenom- und Karzinomentstehung. Hierfür geeignete Maßnahmen liegen in der Reduktion der exogenen Risikofaktoren. Gemäß den Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom sollte individuell eine Lebensstilveränderung hin zu ballaststoffreicher, fleisch- und fettarmer Ernährung, Reduktion von Übergewicht sowie körperlicher Bewegung erfolgen. Des Weiteren ist auf Nikotinkarenz und Limitierung des Alkoholkonsums zu achten [Pox C 2013].

Die Einnahme von niedrig dosiertem Aspirin zeigt einen geringen präventiven Effekt auf die Adenomrezidivrate. Dem gegenüber stehen aber die medikamentösen Risiken, die eine generelle Empfehlung nicht zulassen [Pox C 2008]. Ferner ist der Einfluss von Antioxidantien und Mikronährstoffen noch nicht ausreichend belegt [Tárrega 2014, Pox C 2013].

Allerdings zeigen Studien zum Thema Prävention, dass nur ca. 20% der Bevölkerung diesen Empfehlungen Beachtung schenkt [Tomeo CA 1999].

Die Aufgaben der Tertiärprävention liegen in der Tumornachsorge [Eickhoff A 2003].

1.6 Gegenwärtige Screeningregime

1.6.1 Vorsorgeuntersuchung in Deutschland seit 2002

Erste Screeninguntersuchungen zur Früherkennung kolorektaler Karzinome gibt es seit 1971. In diesem Jahr wurde für Männer und Frauen ab 45 Jahren die gezielte Anamnese und digital rektale Palpation eingeführt. Sechs Jahre später, 1977, kam zusätzlich der Haemoculttest (Test auf verstecktes Blut im Stuhl) hinzu [Eickhoff A 2003].

Im Oktober 2002 wurde die Darmkrebsvorsorge um die Koloskopie ab dem vollendeten 55. Lebensjahr für alle gesetzlich versicherten Personen erweitert [Pox CP, 2014]. Seither haben in Deutschland alle Allgemeinversicherte ab dem 50. Lebensjahr Untersuchungsansprüche auf einen jährlichen Test auf okkultes Blut im Stuhl. Ab dem 55. Lebensjahr kann eine Koloskopie durchgeführt werden. Bei unauffälligem Befund sollte eine 2. Darmspiegelung nach 10 Jahren erfolgen. Alternativ kann ab dem 55. Lebensjahr ein 2-jährlicher FOBT angewendet werden [Pox CP 2008, Schmiegel W 2004].

Entsprechend der S3- Leitlinie Kolorektales Karzinom sollte im Falle einer Koloskopieablehnung eine Sigmoidoskopie und zusätzlich bzw. ausschließlich ein jährlicher FOBT erfolgen. Alternativ zum guaiakbasierten FOBT kann ein immunologischer FOBT zum Einsatz kommen. CT- oder MR- Colonographie können zur Diagnostik bei inkompletter Koloskopie hinzugezogen werden [Pox CP 2013].

Eine Auswertung von rund 200.000 Histologiebefunden aus den Jahren 2006 – 2007 erbrachte bei 11,5% der Untersuchten hyperplastische Polypen, in 21,2% lagen Adenome vor. Bei 0,8% der Screening-Teilnehmer zeigte der histopathologische Befund ein kolorektales Karzinom. Die diagnostizierten Malignome befanden sich überwiegend in einem günstigen Stadium (UICC I 44,2% und II 23,3%) [Pox CP 2012]. Die Befundprävalenz steigt mit zunehmendem Alter an und ist bei Männern rund 1,7-mal höher als bei Frauen [Pox CP 2012].

Das Risiko von Komplikationen während und nach einer Koloskopie ist bei Biopsien und Polypektomien am größten. Weitere Risikofaktoren für das Auftreten von Komplikationen sind Patientenalter und -geschlecht, Koloskopieindikation, Sedierung bzw. Analgesie [Mansmann U 2008]. Im Berichtsjahr 2010 wurden bundesweit ca. 409.700 Früherkennungskoloskopien abgerechnet. Von 394.667 Teilnehmern liegen ärztliche

Dokumentationsbögen vor. Nach diesen Dokumentationen traten bei 819 Patienten Komplikationen auf. Dies entspricht 2,1‰ der Untersuchten. Den größten Anteil nehmen mit 1,3‰ Blutungen, gefolgt von kardiopulmonalen Ereignissen (0,4‰) und Darmperforationen (0,2‰) ein [ZI Projekt wissenschaftliche Begleitung von Früherkennungskoloskopien in Deutschland, 8. Jahresbericht, 2010].

Schätzungen zufolge konnten mit Hilfe der Früherkennungskoloskopie im Zeitraum 2003-2010 bundesweit rund 100 000 Darmkrebsfälle verhütet und weitere rund 50 000 Darmkrebserkrankungen frühzeitig diagnostiziert werden. In diesem Zeitraum wurden bei ca. 300 000 Teilnehmern fortgeschrittene Adenome ermittelt und entfernt [Brenner H 2010].

1.6.2 Fäkaler okkultes Bluttest im Stuhl (FOBT)

Studie	Autor	Pat. Anzahl	Sensitivität für kolorektales Karzinom	Mortalitätsred. für kolorektales Karzinom	Pos. Präd. Wert für kolorektales Karzinom
Minnesota	Mandel 1993	46.551	92,2 %** 80,8 %*	33% ¹ 21% ²	0,9-6,1 %** 5,6%*
Nottingham	Hardcastle 1996	150.251	57,2%*	13%	9,9-17,1%*
Funen	Kronborg 1996	61.933	55%*	16%	5,2-18,7%*
Göteborg	Kewenter 1994	68.308	82%**	16%	Nicht bestimmt

Tabelle 1 Zusammenfassung der vier kontrolliert-randomisierten Studien zum FOBT [Hewitson et al. 2008, Towler et al. 1998; Kronborg et al. 1996, Hardcastle et al. 1996, Mandel et al. 1993]

* unhydrated

¹ jährliches Screening (annual screening)

**rehydrated

² zweijährliches Screening (biennial screening)

Der Test auf okkultes Blut im Stuhl (fecal occult blood test, FOBT) ist seit 1977 Teil der Darmkrebsvorsorgeuntersuchung in Deutschland für Patienten ab dem 45. Lebensjahr [Eickhoff A 2003]. Die Erkenntnis, dass kolorektale Polypen und Karzinome häufiger bluten als die normale Darmschleimhaut, erlaubt den Einsatz biochemischer Stuhltests [Pox C 2008, 2014]. Diese biochemischen Tests sind mit einem mit Guajakharz beschichteten Filterpapier ausgestattet. Die Blaufärbung des Guajakharzes erfolgt nach Zugabe von Wasserstoffperoxid aufgrund der Pseudoperoxidaseaktivität von im Stuhl enthaltenem Hämoglobin. Der Test beinhaltet insgesamt sechs Testfelder, dafür werden je zwei Proben von drei aufeinander folgenden Stuhlgängen auf die entsprechenden Felder aufgetragen [Pox CP 2008]. In vier großen kontrolliert-randomisierten Studien konnte eine Mortalitätssenkung des kolorektalen Karzinoms um bis zu 25% gezeigt werden (Tab. 1) [Mandel JS 1993, Hardcastle JD 1996, Kronborg O 1996, Kewenter J 1994, Towler B 1998, Hewitson P 2008].

Der FOBT kann die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms signifikant senken, wie in der Minnesota Colon Cancer Study dargestellt wurde [Mandel JS 2000]. 46.551 Personen nahmen an dieser Studie teil und wurden in drei Gruppen randomisiert. Die erste Gruppe nahm am Screeningprogramm mit jährlichem FOBT, die zweite am FOBT alle zwei Jahre teil und die dritte Gruppe bildete die Kontrollgruppe. In der Minnesota-Studie wurden 82,5% der Proben rehydriert. Dies bewirkte eine Erhöhung der Sensitivität von 80,8 auf 92,2% bei gleichzeitiger Verminderung der Spezifität von 97,7 auf 90,4%. Mit Erhöhung der positiven Ergebnisse stieg auch die Zahl der falsch positiven Tests. Dies hatte eine Steigerung der Koloskopien mit Kostenerhöhung zur Folge [Mandel JS 1993]. In der Gruppe der jährlichen FOBT-Testung mit Rehydrierung der Testfelder sank die 13-Jahre-Gesamtsterblichkeit um 33% verbunden mit einem Stadienshift hin zu prognostisch günstigeren Dukes-Stadien. Dagegen betrug die Mortalitätssenkung bei den zweijährigen Testungen 6% verglichen mit der Kontrollgruppe [Mandel JS 1993].

Die Sensitivität des FOBT variiert zwischen den einzelnen Studien und liegt zwischen 35,6% [Liebermann DA 2001] und 92,2% [Mandel JS 1993] bei hoher Spezifität (96-98%) [Mandel JS 1993]. Aufgrund seiner einfachen Handhabung und geringen Kosten bei zugleich guter Compliance eignet sich der Test auf okkultes Blut im Stuhl als Sekundärprävention des kolorektalen Karzinoms [Hardcastle JD 1980, Walker 1991,

Mandel JS 1999]. Sobald eines der 6 Testfelder einen positiven Befund zeigt, wird eine koloskopische Untersuchung des gesamten Kolons empfohlen [Pox CP 2008]. Nachteile des FOBT liegen in der geringen Sensitivität und den damit verbundenen falsch positiven und falsch negativen Resultaten [Layer G 2008]. Zum Beispiel nehmen Blutungen des oberen Gastrointestinaltraktes, Aspirineinnahme oder auch Nahrungsmittel Einfluss auf den FOBT und können somit zu falsch positiven Ergebnissen führen [Eddy DM 1990]. Zu bedenken gilt, dass nicht alle großen Adenome oder Karzinome zu Blutungen führen bzw. vor der Probenentnahme geblutet haben und folglich ein falsch negatives FOBT-Ergebnis liefern können [Macari M 2005, Pox C 2008].

1.6.3 Sigmoidoskopie

Bei der Sigmoidoskopie erfolgt die endoskopische Diagnostik des Rektums, Sigmas und eventuell des Colon descendens bis maximal zur linken Kolonflexur. In diesen Darmabschnitten sind ca. 50% der adenomatösen Polypen lokalisiert. Folglich werden Veränderungen, die sich proximal der linken Flexur befinden, nicht erfasst [Ransohoff DF 2002; Lieberman DA 2000].

Personen mit Adenomen in distalen Kolonabschnitten verschiedener Größe haben ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen fortgeschrittener proximale Neoplasien [Liebermann DA 2000, Imperiale TF 2000]. Dagegen scheint das Vorhandensein von distalen hyperplastischen Polypen kein erhöhtes Risiko für fortgeschrittene proximale Neoplasien zu haben [Liebermann DA 2000]. Personen, die keine Polypen im Rektum, Sigmoid und Kolon descendens aufweisen, haben ein Risiko für fortgeschrittene proximale Neoplasien von 2,7%. Das Risiko steigt signifikant mit dem Patientenalter an [Lieberman DA 2000, Imperiale TF 2000]. Die Sigmoidoskopie als Einzelverfahren ist in der Lage, ca. 70% der Patienten mit fortgeschrittenen Neoplasien zu diagnostizieren. Sigmoidoskopie und FOBT in Kombination können bis zu 76% dieser Patientengruppe identifizieren, aber 24% der Patienten mit fortgeschrittenen Neoplasien des gesamten Kolons werden nicht erfasst [Liebermann DA 2001]. Die Studienergebnisse von Liebermann et al. und Imperiale et al.

zeigen außerdem, dass nur ~50% der Patienten mit fortgeschrittenen proximalen Neoplasien, die aufgrund positiver Sigmoidoskopie bzw. der Kombination FOBT/Sigmoidoskopie koloskopiert wurden, erkannt werden [Imperiale TF 2000, Liebermann DA 2001].

Eine Mortalitätsreduktion von bis zu 60% erreicht dieses Untersuchungsverfahren für rectosigmoidale Karzinome und, bezogen auf die flexible Sigmoidoskopie, kann eine Gesamtmortalitätsreduktion für kolorektale Karzinome von bis zu 30% erreicht werden [Selby JV 1992].

Die Sigmoidoskopie wird in der Regel ohne komplette Darmreinigung und ohne Sedierung durchgeführt. Dies beeinträchtigt die Qualität der Untersuchung. Patienten mit positivem Sigmoidoskopiebefund werden zur Koloskopie mit Polypektomie überwiesen [Tárraga 2014].

Patienten zeigen gegenüber der Sigmoidoskopie eine höhere Akzeptanz, da kaum eine Sedierung notwendig ist und es seltener zu Komplikationen kommt [Brenner H 2014, Tárraga 2014]. Die Sigmoidoskopie als Einzeluntersuchung oder in Kombination mit dem FOBT können bei Patienten, die eine komplette Koloskopie ablehnen, zum Einsatz kommen [Pox CP 2013].

1.6.4 Koloskopie (OC)

Seit dem Jahre 2002 ist die Koloskopie Bestandteil der Darmkrebsvorsorge in Deutschland für Personen ab dem 55. Lebensjahr [Brenner H 2010].

Die Vorteile der Koloskopie liegen in der hohen Sensitivität und Spezifität dieser Untersuchungsmethode bei der Polypendiagnostik im gesamten Kolon [Eickhoff A 2003]. In der National-Polyp-Studie wurde dargestellt, dass mit Hilfe der endoskopischen Polypektomie die Adenom-Karzinom-Sequenz und damit der Prozess der Malignomentstehung unterbrochen wird. Dies führt zu einer Senkung der Inzidenz kolorektaler Karzinome von 76-90% [Winawer SJ 1993].

Die bei der optischen Koloskopie diagnostizierten Polypen können in einer Sitzung abgetragen oder biopsiert und zur histologischen Untersuchung eingeschickt werden. Damit ist eine Senkung der Morbidität und Mortalität des kolorektalen Karzinomes möglich [Mandel JS 1993, Müller AD 1995]. Eine sichere Detektion von Läsionen ist von der Erfahrung des untersuchenden Gastroenterologen abhängig [Rex DK 1997, Lieberman DA 2000].

In der National-Polyp-Studie (Langzeit-Follow-up-Studie) konnte gezeigt werden, dass die Mortalität kolorektaler Karzinome nach Polypektomie in der Adenom-Kohorte um 53% geringer ist als in der Allgemeinbevölkerung. Adenomentfernung im Rahmen einer Koloskopie führt zur Senkung der Inzidenz und Mortalität kolorektaler Karzinome [Zauber AG 2012].

Durch die Untersuchung des gesamten Kolons ist die Auffindungsrate von Polypen bzw. Vorläuferläsionen höher im Vergleich mit der Sigmoidoskopie [Liebermann DA 2001]. Die komplette Koloskopie erreicht eine höhere Mortalitätsreduktion für kolorektale Karzinome als andere Screeningmethoden [Liebermann DA 2000]. Risiken und Nutzen müssen in Abhängigkeit des allgemeinen Gesundheitszustandes des Patienten abgewogen werden. Bei normalen koloskopischen Verhältnissen wird eine Rekoloskopie nach ca. 10 Jahren empfohlen [Eickhoff A 2008], da die Mehrzahl der Kolonkarzinome aus benignen Vorläuferläsionen entstehen, welche eine langsame Progredienz aufweisen [Muto T, Morson BC 1975]. Die vollständige Koloskopie mit Hilfe der Videoendoskopie ist der aktuelle Goldstandard. In Deutschland sind gegenwärtig der Haemocult-Test und die Koloskopie erstattungsfähige Screeningmethoden [Pox CP 2013]. Der Haemocult-Test allein weist jedoch keine akzeptable Sensitivität auf, die Koloskopie wird von vielen Patienten als belastend empfunden und lässt daher eine geringe Akzeptanz erkennen [Ziegler M 2010, de Wijkerslooth TR 2012 Dec]. Im Jahre 2006 nahmen 1,50% der teilnahmeberechtigten Personen Bayerns am Koloskopie-Screening-Programm teil, mit der höchsten Akzeptanz im Alter zwischen 55 und 65 Jahren. Für die komplette Untersuchung des Kolons benötigten 92,85% der Personen eine Sedierung bzw. Analgesie [KVB Koloskopie 2007]. Koloskopische Untersuchungen bergen das Risiko von Komplikationen. Unter den 236.087 durchgeführten ambulanten Koloskopien in Bayern kam es in 0,22% zu Blutungen, in 0,03% zu Perforation und kardiorespiratorische

Komplikationen traten in 0,06% der Fälle auf [KVB Koloskopie 2007]. Das Komplikationsrisiko ist in der Gruppe der älteren Personen höher. Es besteht ein erhöhtes Risiko für Blutung und Perforation während bzw. nach Biopsie/Polypektomie, besonders bei großen Läsionen [Mannsmann U 2008].

1.7 Neue und in Entwicklung befindliche Screeningverfahren

1.7.1 CT – Colonographie (CTC)

Die Untersuchung des Kolons mittels Computertomographie gibt Auskunft über die Schleimhautbeschaffenheit des Darmes bei gleichzeitig minimalinvasiver Diagnostik für den Patienten [Johnson CD 2008]. Das Verfahren der virtuellen Koloskopie (computertomographische Colonographie) konnte aufgrund der technischen Fortschritte in den letzten Jahren zunehmend verbessert werden. Die Verwendung eines Mehrzeilen-Computertomographen, der über eine hohe Ortsauflösung verfügt, und die ständig verbesserte dreidimensionale Visualisierung der Datensätze führen zu einer hohen Detektionsrate kolorektaler Polypen [Johnson CD 2008, Iannaccone R 2003]. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die CT-Colonographie beim Auffinden kolorektaler Polypen $\geq 9\text{mm}$, fortgeschrittene Neoplasien und Karzinome Sensitivitäten von 90% und mehr erreicht [Johnson CD 2008, Pickardt PJ 2003, Iannaccone R 2003]. Allerdings variieren die Ergebnisse für die Sensitivität bei der Diagnostik von Polypen $\geq 6\text{mm}$ von 51% [Rockey DC 2004, Iannaccone R 2003] bis 91% [Pickardt PJ 2003]. Die Sensitivität ist zu einem großen Teil von der Erfahrung des auswertenden Radiologen abhängig [Spinzi G 2001]. Weiterhin erhöht eine sorgfältige Darmreinigung die diagnostische Genauigkeit [Lefere 2004, Macari M 2001]. Des Weiteren wird das sogenannte „fecal tagging“ eingesetzt. Bei diesem Verfahren wird mit Hilfe von barium- bzw. jodhaltigem Kontrastmittel Stuhl markiert. Ziel ist es, die für viele Patienten belastende Darmreinigung zu reduzieren bzw. zu vermeiden [Lefere P 2004, Callstrom

MR 2001]. Eine Metaanalyse zur CTC mit insgesamt rund 6400 Patienten verdeutlicht die Sensitivitäten in den verschiedenen Polypengrößengruppen: <6mm: 48%, 6-9mm: 70%, >1cm: 85% [Layer G 2008]. Aufgrund der bisher vorliegenden Daten könnte die CTC eine Alternative zum aktuellen Goldstandard – optische Koloskopie – darstellen [Kim DH 2007]. Die Attraktivität der CT-Colonographie liegt für Patienten in der minimalinvasiven Diagnostik, bei der keine Sedierung erforderlich ist, der geringen Komplikationsrate und in der kurzen Untersuchungszeit [Johnson CD 2008]. Zu bedenken gilt aber die mit der virtuellen Koloskopie verbundene Strahlenexposition für den Patienten. Diese kann bei Verwendung von Mehrzeilen-Computertomographen mit Strahlenreduktionsalgorithmen der neuen Generation um rund 35% gesenkt werden [Graser A 2006]. Ein Vorteil der CT-Untersuchung ist das Auffinden von abdominalen Nebenbefunden, die für den Patienten bedeutungsvoll sein können [Gluecker TM 2003].

Bei Durchführung einer primären CT-Colonographie mit Detektion von Polypen ist in Abhängigkeit der Befundgröße eine therapeutische Koloskopie notwendig. Diese Koloskopieüberweisungsrate variiert bei Läsionen mit einem cut-off-Wert von ≥ 5 mm von 17% bis 29,7% und verringert sich bei einem cut-off-Wert von ≥ 10 mm auf 7,5% [Pickhardt PJ 2003, Johnson CD 2008].

1.7.2 MR-Colonographie (MRC)

Als weiteres bildgebendes Verfahren zur Diagnostik kolorektaler Tumoren kann ebenso die Magnetresonanztomographie eingesetzt werden. Gegenwärtig liegt nur eine begrenzte Anzahl an Studienergebnissen für das Darmkrebscreening mittels Magnetresonanztomographie vor.

Zijta et al. führten 2009 eine Literaturrecherche zu vergleichenden MR-Colonographie-Studien, die in den Jahren 1997 bis 2009 veröffentlicht wurden, durch. Das Ergebnis dieser Überprüfung ist eine 100%ige Sensitivität für kolorektale Karzinome. Für die Detektion von Polypen ≥ 10 mm erreicht die MRC eine durchschnittliche Sensitivität von 88% und Spezifität von 99% in der Auswertung per Patient. Für das Auffinden von Polypen ≤ 6 mm und 6-9mm existieren unterschiedliche Aussagen [Zijta FM 2010].

Graser et al. führten eine Vergleichsstudie zum Thema MR-Colonographie vs. optische Koloskopie bei 286 asymptomatischen Personen durch und erhielten Sensitivitäten für Polypen ≥ 6 mm von 78,4% (MRC) und 97,3% (optische Koloskopie). Fortgeschrittene Adenome wurden von der Magnetresonanzcolonographie in 75% und durch Koloskopie in 100% der Fälle detektiert [Graser A 2013]. Die CT-Colonographie erreicht im Vergleich zur MR-Untersuchung höhere Sensitivitäten bei der Polypendetektion, ist aber gekoppelt mit der Strahlenbelastung der Patienten [Graser A 2013].

Derzeit ist für beide Verfahren, CT- und MR-Colonographie, eine komplette Darmreinigung notwendig, um bestmögliche Ergebnisse zu erzielen [Fletcher JG 2000; Macari M 2001; Johnson CD 2000]. Für viele Patienten stellt die Darmreinigung allerdings eine unangenehme und beschwerliche Prozedur dar [Glücker TM 2003]. Pickardt et al. zeigte eine hohe Aussagekraft bei der Diagnostik von Läsionen, nachdem Abführmaßnahmen und „fecal tagging“ in Verbindung mit der dreidimensionalen Bildauswertung erfolgten [Pickardt PJ 2003].

1.7.3 Immunologische und molekulare Stuhltests

Immunologische Stuhltests weisen humanes Hämoglobin im Stuhl nach. Der Mechanismus beruht auf der Bindung monoklonaler Antikörper an der β -Untereinheit des menschlichen Hämoglobins und polyklonale Antikörper, die speziell menschliches Globin detektieren [Smith A 2006, Allison JE 2014]. Durch die Verwendung von markierten Antikörpern erfolgt die Detektion und Messung des Antikörper-Hämoglobin-Komplexes. Es existieren sowohl qualitative als auch quantitative Tests, wobei letztere als Untersuchungsmittel in Screeningsituationen eingesetzt werden sollten [Allison JE 2014].

Fäkal immunochemische Tests (FIT) haben eine höhere Sensitivität für fortgeschrittene Neoplasien im Vergleich zum FOBT [Guittet L 2007, Smith A 2006]. Dabei weisen die Sensitivitäten für fortgeschrittene Neoplasien in Abhängigkeit von cut-off-Werten von

38, 33 und 31% (cut-off 50, 75, 100ng HB/ml) bei Spezifitäten von 93, 96 und 97% (cut-off 50, 75, 100 ng Hb /ml) auf. Kolorektale Karzinome können mit Sensitivitäten von 88% bei cut-off 50 ng Hb/ml bzw. 75% bei 100ng Hb/ml bestimmt werden [de Wijkerslooth TR 2012 Oct]. In einer Studie aus dem Jahr 2006 wies der immunochemische Stuhltest kolorektale Karzinome in 14 von 17 Fällen (82,4%) nach und der FOBT erkannte im Gegensatz dazu 8 von 17 (47,1%) Karzinomen. Bei den fortgeschrittenen Adenomen zeigte der immunologische Test in 44,4% und der FOBT in 24,2% ein positives Ergebnis [Smith A 2006].

Die Vorteile für immunochemische Stuhltests liegen in der höheren Sensitivität für fortgeschrittene Neoplasien und zugleich bestehen keine diätischen oder medikamentöse Restriktionen [Guittet L 2006, Smith A 2006].

Sowohl der biochemische als auch der immunologische FOBT können nur blutende Adenome und Karzinome erfassen [Allison JE 2014].

Die Molekulargenetik stellt die Grundlage für die Analyse des Stuhls auf DNA Spuren dar [Imperiale TF 2004, Sidransky D 1992]. Der von Imperiale et al. verwendete DNA Stuhltest beinhaltet quantitative molekulare Assays für KRAS Mutationen, veränderte Methylierung der Gene NDRG4 und BMP3, Nachweis des β -Actins, sowie ein Hämoglobin Immunoassay. Als Vergleichstest wurde ein immunochemischer Test (FIT) verwendet. Dabei erreichte der DNA-Test in der Studie eine Sensitivität für kolorektale Karzinome von 92,3% (60 von 65 Karzinomen). Der immunologische Stuhltest (FIT) dagegen erkannte 48 von 65 Karzinomen (73,8%). Von den 757 fortgeschrittenen präkanzerösen Läsionen zeigte der DNA Test in 321 Fällen (42,4%) und der immunologische Test in 180 Fällen (23,8%) ein positives Ergebnis [Imperiale TF 2014]. Die Spezifität des DNA Tests war mit 86,6% im Vergleich zum FIT, der 94,9% betrug, vergleichsweise niedriger [Imperiale TF 2014].

Eine, 2008 von Ahlquist et al., veröffentlichte Studie zeigte im Vergleich von zwei FOBT und zwei DNA Tests in Bezug auf relevante Neoplasien Sensitivitäten von 20% für den DNA Test, 21% für den Hemocult®SENSA® Test und 17% für den Hemoculttest®. Die besseren Ergebnisse des zweiten DNA Testes (Sensitivität 40% für relevante

Neoplasien) beruhen auf Anwendung bei einer geringeren und ausgewählten Probandenzahl [Ahlquist DA 2008].

Die molekulargenetischen Tests befinden sich derzeit noch in Erforschung und Testung.

1.7.4 Bluttest (Septin 9)

Der Nachweis von DNA(methylierte DNA des Septin-9-Gens) aus Adenomen und kolorektalen Karzinomen, die im Blut zirkuliert, bildet die Grundlage für den SEPT9-Test [Church TR 2014, Kolligs FT 2014]. In der prospektiven PRESEPT-Studie wurden insgesamt 7941 Personen Blutplasmaproben entnommen und anschließend für die Koloskopie vorbereitet. Für kolorektale Karzinome erbrachte der SEPT9-Test eine Sensitivität von 48,2% und für fortgeschrittene Adenome von 11,2%. Die Spezifität betrug 91,5%. Für einen Einsatz als Screening- bzw. Vorscreeningtest sollte der SEPT9-Test allerdings eine höhere Detektionsrate für Karzinome im Frühstadium und fortgeschrittene Adenome aufweisen [Church TR 2014].

1.7.5 Kapselendoskopie (CCE)

Die Kapselendoskopie stellt ein weiteres Verfahren zur Beurteilung des Kolons dar und ist seit ungefähr 10 Jahren im Einsatz [Riccioni ME 2012]. Seither wurde diese Methode stetig weiterentwickelt und gilt heute als sicheres Untersuchungsverfahren. Die CCE kann bei Patienten mit Kontraindikationen gegenüber der konventionellen Koloskopie, bei inkompletter OC bzw. Ablehnung der OC angewandt werden [Riccioni ME 2012, Rex DK 2015]. Die Arbeit von Riccioni et al. stellt die sehr unterschiedlichen und kontroversen Ergebnisse zahlreicher Studien zur CCE dar. Dabei rangieren die Sensitivitäten der Kapselendoskopie von 56% bis 76% für die Polypendetektion aller Größen. Die Resultate sind stark abhängig vom Einsatz der Technik, Darmvorbereitung und dem Befunder, ebenso wie bei der Koloskopie und CTC [Riccioni ME 2012, Van Gossum A 2009].Die Sensitivitäten der Kapselendoskopie sind geringer als die der

optischen Koloskopie und stärker von der Darmvorbereitung abhängig [Van Gossum A, 2009].

Rex et al. untersuchte 695 asymptomatische Personen mittels Kapselendoskopie und einige Wochen später erfolgte die optische Koloskopie. Die Kapselendoskopie erreichte dabei Sensitivitäten von 92% bzw. 88% für Adenome $\geq 10\text{mm}$ bzw. $\geq 6\text{mm}$ mit einer Spezifität von 95% bzw. 82%. Polypen $\geq 10\text{mm}$, $\geq 6\text{mm}$ wurden mit einer Sensitivität von 80% bzw. 81% und einer Spezifität von 97% bzw. 93% detektiert [Rex DK 2015].

Die Kapselendoskopieuntersuchung könnte im Vergleich mit der OC ebenfalls kosteneffektiver sein, wenn die Teilnehmerate der Kapselendoskopie 30% besser ist als die der Koloskopie. Eine Kostenreduktion tritt ebenfalls ein, wenn Polypen $\geq 6\text{mm}$ zur therapeutischen Koloskopie überwiesen würden. Berechnet wurde dies anhand einer hypothetischen Population mithilfe des Markov Modells [Hassan C 2008].

1.8 Kosten für Screening in Deutschland

Neben der Frage nach Sensitivität und Spezifität sowie Akzeptanz einzelner Screeningverfahren zur Darmkrebsvorsorge spielt auch die Kosteneffektivität in Deutschland eine große Rolle.

Bei der Kostenberechnung der einzelnen Verfahren werden unterschiedliche Faktoren einbezogen. So werden Kostenberechnungen hinsichtlich gewonnener Lebensjahre, Folge- bzw. Intervalluntersuchungen, Nebenbefunde der CTC erstellt [Vijan S 2007].

Eine Modellkalkulation [Sieg A 2007] basierend auf Online Dokumentationen von Vorsorgekoloskopien verdeutlicht das Einsparpotential dieser Untersuchung. In Deutschland können bei einer einmaligen Screeningkoloskopie in einem Zeitraum von 10 Jahren pro Koloskopie durchschnittlich zwischen 121€ und 623€ eingespart werden. Diese Netto-Einsparungen, die aufgrund der Vermeidung von Darmkrebshandlungskosten entstehen, können die Kosten für Screening, Nachsorge und Komplikationen ausgleichen [Sieg A 2007].

Stürzlinger et al. sind der Meinung, dass die konventionelle Koloskopie generell kosteneffektiver ist und folglich keine Empfehlung für die CTC bezüglich Diagnose oder Screeninguntersuchung gegeben werden kann. Allerdings sollten die rasant fortschreitende Weiterentwicklung der CTC Technik, samt Bildnachverarbeitungsprogrammen und Befunderausbildung berücksichtigt werden. Hinzu kommt die Frage nach geeigneten Intervalluntersuchungen und Umgang mit CTC-Befunden [Stürzlinger H 2009]. Dementsprechend sprach sich Lansdorp-Vogelaar dafür aus, dass die CTC eine kosteneffektivere Methode darstellen kann, unter der Voraussetzung, dass sie alle 5 Jahre durchgeführt wird und nur bei Läsionen ≥ 6 mm zur Koloskopie weiterüberwiesen wird [Lansdorp-Vogelaar I 2009].

Die Kosten für Koloskopieuntersuchungen in Deutschland werden mittels des aktuellen EBM-Kataloges zur Honorarverteilung der Kassenärztlichen Bundesvereinigung berechnet. Für die CTC-Untersuchung existiert keine kassenärztliche Gebühr. Eine Vergütung für CTC-Untersuchungen kann somit nur anhand der privatärztlichen Gebührenordnung angenommen werden. Diese Kosten sollen denen der diagnostischen Koloskopie ähneln [Stürzlinger H 2009].

1.9 Akzeptanz der Vorsorgeuntersuchungen

Seit Oktober 2002 ist die Vorsorgekoloskopie für Personen ab dem 55. Lebensjahr ein Bestandteil der Darmkrebsvorsorge in Deutschland. Von diesem Zeitpunkt bis einschließlich 2010 nahmen 20,1% der anspruchsberechtigten Frauen und 18,3% der Männer die angebotene Koloskopie wahr. Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 4,2 Millionen Früherkennungskoloskopien durchgeführt [ZI Projekt wissenschaftliche Begleitung von Früherkennungskoloskopien in D, 8. Jahresbericht]. Für den Einsatz von Screeningtests ist es erforderlich, dass diese eine hohe Genauigkeit im Auffinden von Polypen und Tumoren haben und von der Bevölkerung akzeptiert werden [Mandel JS 1997].

Die mangelnde Akzeptanz für die Koloskopie scheint multifaktoriell zu sein. Dabei spielen das Aufklärungsverhalten des Hausarztes, Bildungsstand der Patienten sowie persönliche Befürchtungen bezüglich der Koloskopie (Schmerzen während der Untersuchung und Komplikationsrisiko) einschließlich eines möglichen Befundes eine entscheidende Rolle [Ziegler M 2010, 2011]. Gründe für eine Nichtteilnahme an Screeninguntersuchungen liegen laut einer niederländischen Studie zudem im Fehlen von Symptomen, Unannehmlichkeiten während der Untersuchungen und „keine Zeit/zu anstrengend“ zu sein [de Wijkerslooth TR 2012 Dec]. Um eine steigende Teilnahmebereitschaft in der Bevölkerung zu erreichen, sollten sowohl Ärzte als auch Patienten über Details rund um die Koloskopie und die Kolonkarzinomerkrankung besser informiert werden [Ziegler M 2010]. Des Weiteren könnte eine bessere Organisation, beispielsweise durch gezielte Einladung berechtigter Personen, zum Einsatz kommen [Brenner H 2010]. Die Studie von Stoop et al. zeigte eine signifikant höhere Teilnahmebereitschaft der Personen für die CT-Colonographie im Vergleich zur Koloskopie (34% vs. 22%). Die Detektionsrate für fortgeschrittene Neoplasien war im Vergleich zur Koloskopie allerdings geringer (6,1% vs. 8,7%) [Stoop EM 2012]. Von Wagner et al. verdeutlichte in einer randomisiert-kontrollierten Studie symptomatischer Patienten, dass eine höhere Akzeptanz gegenüber der CT-Colonographie vergleichend zur Koloskopie vorlag. Hierbei wurden weniger physische Unannehmlichkeiten nach der CT-Untersuchung beschrieben. Im Gegensatz dazu gaben die Patienten der Koloskopie-Gruppe aber eine höhere Zufriedenheit in Bezug auf die Befundmitteilung an (am gleichen Tag und im persönlichen Gespräch) [von Wagner C 2012]. Die Präferenz für die CT-Colonographie begründen Patienten mit einer weniger belastenden und schmerzärmeren Untersuchung, einschließlich der Vorbereitungsmaßnahmen, im Vergleich zur Koloskopie [van Gelder RE 2004, Liedenbaum MH 2009]. Im Falle von Folgeuntersuchungen würden sich demzufolge mehr Personen für eine CTC-Untersuchung entscheiden (67%) [Liedenbaum MH 2009].

Ebenso präsentierte die Studie von Quintero et al. eine höhere Akzeptanz eines nicht-invasiven Untersuchungsverfahrens (immunologischer Stuhltest, FIT) versus Koloskopie (34% vs. 25%). Der FIT zeigte im Vergleich zur Koloskopie gleiche Detektionsraten für kolorektale Karzinome (0,1%), aber beim Auffinden von fortgeschrittenen und

nichtfortgeschrittenen Adenomen unterliegt der FIT der Koloskopie [Quintero E 2012]. Die höhere Teilnahmerate und die wiederholende Durchführung des FIT bei gleichzeitig geringerer Akzeptanz der Koloskopie vermindern die Vorteile der Koloskopie beim Auffinden kolorektaler Karzinome [Quintero E 2012].

2 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, aussagekräftige Verfahren zur Darmkrebsfrüherkennung mit hoher Akzeptanz in der Bevölkerung und unter Berücksichtigung der Kosten zu finden. Dazu wurden bestehende und neue Diagnosemöglichkeiten evaluiert. Die einzelnen Untersuchungen werden in ihrer Aussagekraft für sich als auch in Kombination zu anderen Screeningtests dargestellt. Es ergeben sich folgende Ziele:

1. Überprüfung der Effektivität der Screeningverfahren FOBT, Koloskopie, Sigmoidoskopie und CT-Colonographie als Einzeluntersuchung und in Kombination miteinander
2. Beurteilung der CT-Colonographie im Hinblick auf Alternative bzw. Vorscreening zum Goldstandard Koloskopie
3. Evaluation der Fragebögen zum Teilnehmerkomfort und Akzeptanz vergleichend Koloskopie und CT-Colonographie
4. Vergleich der Untersuchungskosten zwischen Koloskopie und CT-Colonographie
5. Anwendbarkeit eines Risiko-Index beim Auffinden fortgeschrittener Neoplasien

Ebenfalls als Doktorandin mitwirkend an der „Münchener Darmkrebs-Vorsorgestudie“ war Sarah Geisbüsch. Ihr Fokus lag auf dem prospektiven Vergleich der häufigsten Screeningtests (OC, CTC, Sigmoidoskopie, FOBT und FIT). Besonderes Augenmerk wurde dabei auf die Untersuchungsergebnisse der CT-Colonographie an einem 64-zeiligen CT-Scanner gerichtet (Sarah Geisbüsch, „Münchener Darmkrebs-Vorsorgestudie“, Prospektiver Vergleich von optischer Koloskopie, CT-Colonographie, Sigmoidoskopie und Stuhltests in einer asymptomatischen Screeningpopulation, 2008).

3 Teilnehmer und Methoden

3.1 Teilnehmerrekrutierung

Die Fallzahl von mindestens 300 asymptomatischen Personen wurde unter der Annahme festgelegt, dass die Inzidenz von Adenomen bei ca. 30% und von fortgeschrittenen Neoplasien (Adenom villös und/oder mit höhergradiger Dysplasie, Adenom >10mm bis hin zum invasiven Karzinom) von ca. 10% sei. Bei einem Konfidenzintervall von 95% +/- 15% und einer üblichen Binomialverteilung beschrieben Fleiss et al. 1981 die Berechnung von notwendigen Fallzahlen für eine vergleichende Studie [Fleiss JL 1981]. Die Sensitivität für Polypen >5mm wurde für die OC bei 95%, für die CTC bei 80% angenommen.

Im Rahmen der Pressekonferenz der Felix-Burda-Stiftung wurde im Februar 2005 in München die Darmkrebsvorsorgestudie vorgestellt. Die Information an interessierte Studienpatienten erfolgte durch zahlreiche Presse-, Radio- und Fernsehberichte. Zudem erhielten Ärzte im niedergelassenen Versorgungsbereich Informationsmaterialien zur Verteilung an Patienten entsprechend der Studienkriterien. Des Weiteren führte das Klinikum Großhadern unter Mitwirkung der Studienleitungen verschiedene Aufklärungsveranstaltungen im Rahmen der Patienten-Information zum Thema „Darmkrebsvorsorge“ durch.

3.2. Teilnehmerkollektiv

Diese Studie hatte als Zielsetzung, die Koloskopie (OC), CT-Colonographie (CTC), Haemocult-Test (FOBT) und Fecal Immunochemischer Test (FIT) als Screeningmethoden eines asymptomatischen Teilnehmerkollektivs vergleichend auf Darmkrebs zu untersuchen. Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät hat die

Durchführung dieser Studie genehmigt und alle Studienteilnehmer erklärten ihre Zustimmung zur Teilnahme auf einem dafür vorgesehenen Formblatt.

Abbildung 1 verdeutlicht die Voraussetzungen für die Teilnahme an der Studie. Diese waren: ein Mindestalter von 50 Jahren, keine positive Familienanamnese (zwei erstgradig Verwandte mit einem kolorektalen Karzinom unabhängigen Alters oder ein erstgradiger Verwandter mit einem kolorektalen Karzinom jünger als 60 Jahre), keine Koloskopie-Untersuchung in den letzten fünf Jahren vor Studienbeginn, kein positiver Haemoccult-Test (FOBT) in den letzten Monaten. Weiterhin sollten die Studienteilnehmer keinerlei Symptome wie Melaena, Hämatochezie, Diarrhoe oder andere abdominelle Beschwerden aufweisen. Personen, bei denen eine familiär adenomatöse Polyposis (FAP), eine akut oder chronisch entzündliche Darmerkrankung oder ein hereditäres nicht-polypoides Colocarcinom (HNPCC) bekannt war, durften nicht an der Studie teilnehmen. Ausgeschlossen waren ferner Personen mit einem Body-Mass-Index von >30 oder Personen, die eine besondere Behandlung oder Überwachung während der OC benötigten. Personen mit Kontraindikationen (z.B. Allergien auf die bei der Durchführung der Untersuchungen angewandten Medikamente, Kontrastmittel) oder mit schwerwiegenden Grunderkrankungen, die z.B. nicht für die OC sediert werden konnten oder auch Personen, die an anderen medizinischen oder pharmakologischen Studien teilnahmen, durften nicht in diese Studie eingeschlossen werden (Abb. 1).

Einschlusskriterien	Alter \geq 50 Jahre
	Keine Koloskopie in den letzten fünf Jahren
	Symptomfreiheit
	Keine bekannte chronisch entzündliche Darmerkrankung
	Keine positive Familienanamnese für Darmkrebs
	Keine schweren systemischen Erkrankungen (z.B. kardiopulmonale Erkrankungen)
	BMI \leq 30
	Keine Teilnahme an anderen Studien

Abbildung 1 Einschlusskriterien

Im Rahmen der Teilnehmerrekrutierung meldeten sich 400 interessierte Personen, wobei 66 Personen gleich ausgeschlossen wurden aufgrund positiver Familienanamnese (33 Personen), Koloskopie innerhalb der letzten fünf Jahre (20 Personen), Hämatochezie (zehn Personen) und entzündlicher Darmerkrankung (drei Personen).

Die Registrierung von 334 Personen erfolgte von August 2005 bis April 2007. Hiervon wurden 311 Personen mittels CTC und 309 Personen mittels Koloskopie (OC) untersucht. Zwei Personen waren nach Durchführung der CTC zurückgetreten und zwei Personen mussten wegen insuffizienter OC von der Studie ausgeschlossen werden, so dass 307 Personen das Teilnehmerkollektiv bildeten. FOBT Stuhlproben wurden von 276 Personen abgegeben. Der Fragebogen wurde von 256 Teilnehmern ausgefüllt.

Das Teilnehmerkollektiv bestand aus 172 Männern und 135 Frauen im Alter 50-81 Jahren, das Durchschnittsalter war 60,3 Jahre +/- 7 Jahre (Tab. 2, Abb. 2).

	Gesamt	Männer	Frauen
N	307	172	135
Alter	60.3 +/- 6.7 Jahre	60.7 +/- 6,9	59.8 +/- 6.4
Median	60.0	60.0	59.0
Bandbreite	50-81	50-79	50-81

Tabelle 2 Teilnehmerkollektiv gesamt

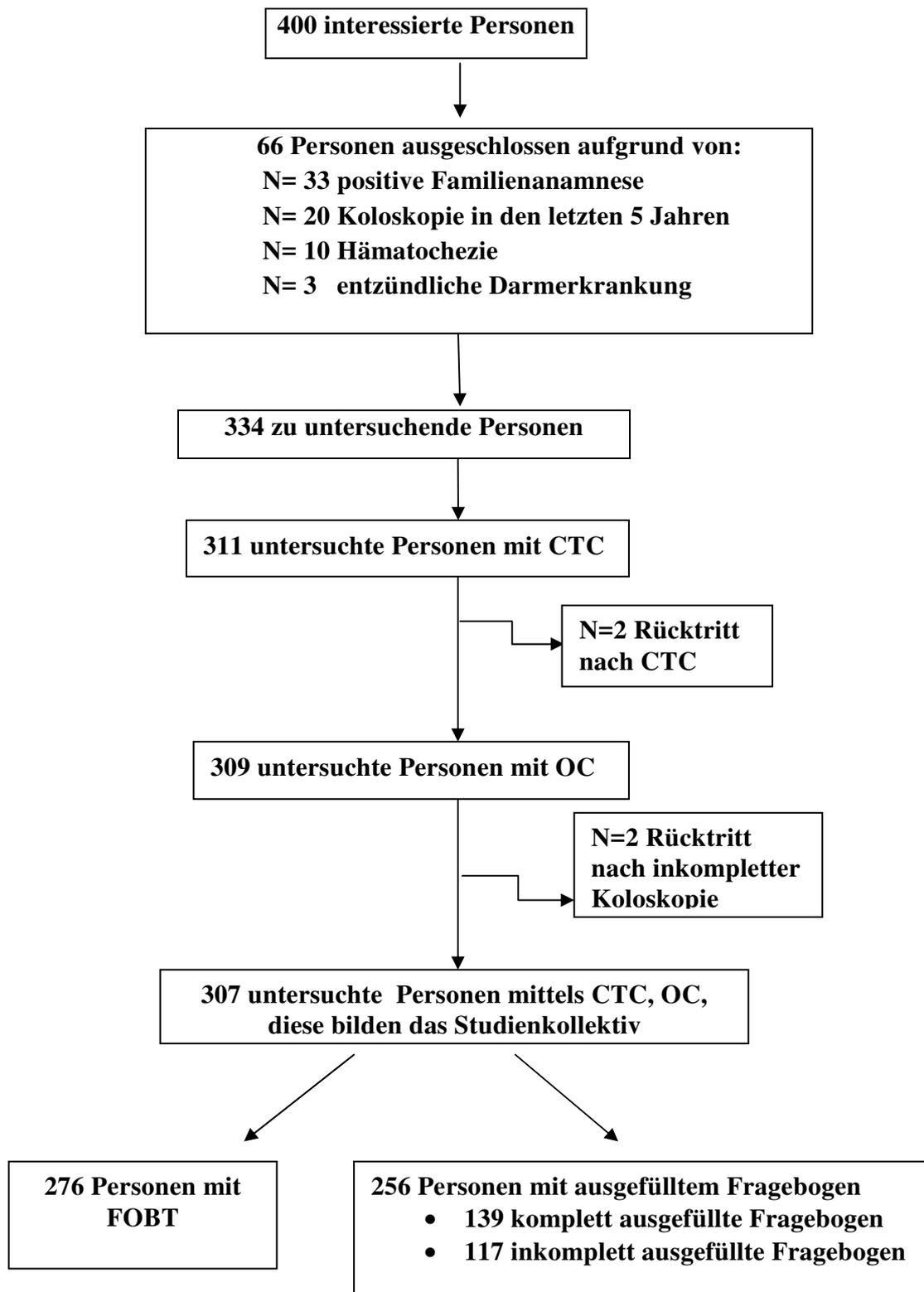


Abbildung 2 Teilnehmerkollektiv

3.3 Teilnehmervorbereitung

Die Studienteilnehmer erhielten ca. zwei Wochen vor dem geplanten Untersuchungstag das Informationsschreiben mit Aufklärungsbögen für die Koloskopie und eine evtl. benötigte Narkose sowie detaillierte Angaben über Art, Nutzen und mögliche Risiken der Darmkrebsvorsorgestudie. Das Paket enthielt weiterhin die Medikamente zur Darmvorbereitung, diese waren: Pulver für die Polyethylenglykol-Trinklösung (Kleanprep®, Norgine Pharmaceuticals, Marburg, Deutschland), Natriummonophosphat-Lösung und Bisacodyl-Tabletten (Praepacol®, Guerbet Pharma, Sulzbach, Deutschland), einen Haemocult-Test (bestehend aus drei Testbriefchen, Fa. Beckman Coulter®, GmbH) und zwei 10 ml Röhrchen für Stuhlproben, welche mittels immunochemischen Hämoglobin-stuhltests (FIT) untersucht wurden. Bevor mit der Darmreinigung begonnen werden konnte, sammelten die Teilnehmer, gemäß Anleitung, Stuhlproben an drei folgenden Tagen für den Haemocult-Test (FOBT). Des Weiteren wurden Proben von zwei verschiedenen Teilen eines Stuhls für die immunochemische Hämoglobin-Stuhluntersuchung (FIT) in die zwei 10 ml Probenröhrchen gegeben. Diese wurden luftdicht verschlossen kühl gelagert und am Tag der Untersuchung in der Abteilung für klinische Chemie zur Analyse und Auswertung abgegeben. Die Darmreinigung wurde in einheitlicher Form einen Tag vor dem Untersuchungstermin entsprechend der Anleitung durchgeführt. Nach einem leichten Frühstück durften die Teilnehmer nur noch klare Flüssigkeiten zu sich nehmen. Um 12 Uhr sollten 30 ml Natriummonophosphat und um 14 Uhr 20 mg (= 4 Tabletten) Bisacodyl (Prepacol®, Guerbet Pharma, Sulzbach, Deutschland) eingenommen werden. Ab 17:30 Uhr sollten die Probanden drei Liter der Polyethylenglykol-Trinklösung (KleanPrep®, Norgine Pharmaceuticals, Marburg, Deutschland) einnehmen, um sechs Uhr morgens am Untersuchungstag einen weiteren Liter der gleichen Lösung. Nach ca. zehn Monaten Studienlaufzeit wurde die Methode der Darmvorbereitung optimiert. Um Flüssigkeits- und Stuhlreste im Kolon zu markieren („fecal tagging“), wurde jetzt jodhaltiges Kontrastmittel (Solustrast® oder Imeron® 300, BraccoAltana Pharma, Konstanz, Deutschland) verabreicht. 25ml des Kontrastmittels sollten am Nachmittag vor dem geplanten Untersuchungstag dem letzten Liter der

Lavageflüssigkeit hinzugefügt werden. Weitere 25ml wurden am Morgen des Untersuchungstages eingenommen, indem sie diese mit der zu trinkenden Polyethylenglykol-Trinklösung mischten.

Vor den geplanten Studien-Untersuchungen im Klinikum wurden die Teilnehmer direkt vom Gastroenterologen und vom Radiologen über die möglichen Risiken der Untersuchungen aufgeklärt. Anschließend gaben sie ihre schriftliche Einwilligung. Im Anschluss daran erfolgte die Blutabnahme zur Analyse auf molekulare Tumormarker durch Mitarbeiter der Abteilung für Klinische Chemie.

3.4 Untersuchungsablauf, Dokumentation und Befundung der CT-Colonographie (CTC)

Die Teilnehmer wurden rechtsseitig auf dem CT-Tisch positioniert und digital rektal untersucht. Nach Platzierung des rektalen Katheters wurde der Dickdarm zu Beginn der Studie manuell durch Raumluftinsufflation gedehnt (n=80 Personen). Bei den folgenden 227 Teilnehmern kam ein automatischer CO₂-Insufflator (Protocol, E-Z-EM Inc., Lake Success, New York, USA) zur Kolon-Distension zum Einsatz.

Der Ablauf dieser CTC-Vorbereitung wurde unter Aufsicht eines Radiologen durchgeführt, um eine komplette und gleichbleibende Kolon-Distension sicherzustellen. Nach Ausschluss möglicher Kontraindikationen wurden den Teilnehmern 20mg Butylscopolamin (Buscopan®, Boehringer Ingelheim, Deutschland) zur Darmrelaxation intravenös injiziert. Es kam zu keinen Komplikationen, die im Zusammenhang mit der Luftfüllung des Kolons standen. Es wurde kein intravenöses Kontrastmittel injiziert.

Bei ausreichender Kolondistension wurden die Teilnehmer in Rückenlage positioniert ohne dabei den rektalen Katheter zu entfernen. Die ersten Bilder in Rückenlage wurden während eines ca 7-9 sec andauernden Atemstopps angefertigt. Eine weitere Unter-

suchung erfolgte in Bauchlage. Die Dokumentation der CTC beinhaltet die Menge der angefertigten Aufnahmen sowie das Volumen der verabreichten Luft.

Zum Einsatz für die CTC kam ein 64-zeiliger Multidetektor-Computertomograph (Fa. Siemens Somatom Sensation 64, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Deutschland) bei einer Kollimation von 0,6 mm für hochauflösendes Scannen. Die Aufnahmen wurden mithilfe eines Standard Weichteil Kernels mit einer Schichtdicke von 0,75mm und einem Rekonstruktionsinkrement von 0,5mm nachgebildet. Die Röhrenspannung lag bei 120 kVp. Das Röhrenstrom-Zeitprodukt betrug in Rückenlage 70mAs und 40 mAs in Bauchlage. Das Dosismodulationsprogramm der Firma Care Dose 4D, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Deutschland verringerte die Strahlenexposition für die Teilnehmer. Dabei wird die Strahlendosis an die Patientenanatomie angepasst [Graser A 2006].

Die Daten der CTC-Examinierung wurden einer 3D-Workstation (Syngo Workplace 2006 Version VB 30, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Deutschland) zugeleitet. Anschließend wurden die Aufnahmen von einem Radiologen evaluiert, der schon mehr als 300 CTC-Untersuchungen ausgewertet hatte. Die Resultate der durchgeführten und interpretierten CT-Colonographien wurden in einem eigens für die Studie erarbeiteten Befundungsbogen (Anhang 9.2 Befundungsbogen) eingetragen. Das gesamte Kolon wurde in sechs Abschnitte unterteilt: Rektum, Sigma, Colon descendens, Colon transversum, Colon ascendens und Zökum. Je nach Beschreibung der Wahrscheinlichkeit einer Läsion wurde der Befund auf einer Skala mit fünf Punkten eingeordnet, wobei 1=sicher kein Polyp, 2=wahrscheinlich kein Polyp, 3=unsicher, 4=wahrscheinlich Polyp und 5=sicher Polyp ausdrückt (Anhang 9.2 Befundungsbogen). Jede detektierte Läsion wurde bezüglich ihrer Größe in folgende Gruppen eingeteilt: 1=1-5 mm, 2= 6-9 mm oder 3=10 mm und größer (Anhang 9.2 Befundungsbogen). Das Vorgehen der Zuordnung der Läsiongrößen nach dem genannten Schema begründet sich auf dem Übereinkommen der „European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology“, ESGAR und auf vorangegangene Studien [Taylor SA 2007, Zalis ME 2005].

3.5 Untersuchungsablauf, Dokumentation und Befundung der Koloskopie (OC)

Direkt nach der CTC-Untersuchung wurden die Teilnehmer in Begleitung zur Koloskopie verlegt. Sie wurden von einem von sechs erfahrenen Gastroenterologen mittels Bildendoskopie (Olympus CF-Q 160 series) optisch untersucht. Zuvor wurden die Teilnehmer über mögliche Risiken und Komplikationen der Endoskopie, wie Medikamentennebenwirkungen und Beschädigungen der Darmwand (z.B. Schleimhauteinrisse, Blutungen, Perforation) aufgeklärt. Anschließend erteilten die Studienteilnehmer schriftlich ihr Einverständnis. Bei Bedarf erhielten die Teilnehmer eine intravenöse Sedierung mit Propofol (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland). Die Untersuchung erfolgte in standardisierter Form vom Rectum bis zum Zökum sowie in umgekehrter Richtung. Ohne den Befund der CTC zu kennen, beurteilten die untersuchenden Gastroenterologen jede gefundene Läsion und ordneten sie dem jeweiligen Darmabschnitt zu. Der von den Radiologen bereits begonnene Befundsbogen (Anhang 9.2 Befundsbogen) wurde zur weiteren Dokumentation durch den Gastroenterologen ergänzt. Sie waren den CTC-Befunden gegenüber verblindet („segmental unblinding“) [Pickhardt PJ 2003]. Nach Beurteilung und Dokumentation eines jeden Kolonsegmentes durch den Untersucher teilte die anwesende Endoskopieschwester dem Gastroenterologen den auf dem Befundbogen beschriebenen Befund der CTC mit, so dass unmittelbar die jeweiligen Ergebnisse miteinander verglichen werden konnten. Somit war es möglich, bei Ungleichheit der Befunde eine Re-Evaluation durch die OC durchführen zu können, d.h. die CTC- und OC-Befunde konnten genau korreliert werden [Pickhardt PJ 2003]. Bei einem positiven Befund der CTC ohne den entsprechenden Befund während der OC zu sehen, wurde ein „second look“ (Nachbefundung) des betreffenden Darmabschnittes sofort durchgeführt. Sollte die Läsion erst beim „second look“ unter Vorkenntnis des CTC-Ergebnisses entdeckt worden sein, so galt dieses als falsch negatives Resultat der OC. Die OC-Befunde sowie die OC-Nachbefundungen wurden auf dem Befundbogen gesondert dokumentiert. Sollte ein CTC-Befund der Größe 6-9mm oder ≥ 10 mm auch nach 2. endoskopischer Inspektion nicht

gefunden werden, so wurde die exakte Lokalisation und Aussehen des Befundes durch den Radiologen mitgeteilt. Bei sieben Personen konnten dadurch klinisch relevante Befunde gefunden werden. Waren CTC- und OC-Befund identisch, so wurde kein „second look“ durchgeführt. Bei übereinstimmenden Befunden von Koloskopie und CTC wurden Läsionen im gleichen und benachbarten Darmabschnitt sowie Größenkorrelation (mit Abweichung in die nächstkleinere bzw. –größere Kategorie) als richtig positiv gewertet. Um einen genauen Vergleichsbefund zu ermitteln, wurden alle Läsionen in der OC ≥ 5 mm fotografisch festgehalten. Bei falsch positivem CTC-Befund wurde der betreffende Befund nochmals inspiziert, um eine mögliche Ursache festzustellen. Gleiches Procedere wurde bei einem falsch negativen Ergebnis angewandt.

Das pathologische Institut im Haus nahm die histologische Untersuchung der Biopsien bzw. per Schlinge abgetragenen Läsionen vor. Nach Durchführung beider Kolon-Untersuchungen wurden die Teilnehmer über die jeweiligen Resultate aufgeklärt und bekamen einen vollständigen Untersuchungsbefund für den Hausarzt mit. Wurde im Rahmen der OC eine Biopsie entnommen, so wurde der histologische Befund per Post nachgereicht. Ein separater Termin zur Polypentfernung wurde vereinbart, wenn dieser eine Größe von ≥ 10 mm aufwies. Der Polyp wurde dann abgetragen und histologisch untersucht.

3.6 Sigmoidoskopie und Stuhltests

Die Befunde der flexiblen Sigmoidoskopie wurden während der optischen Koloskopie des Rektums und Sigmas mit erhoben. Eine gesonderte endoskopische Untersuchung war somit nicht notwendig.

Der FOBT wurde zeitnah ausgewertet und als positiv beschrieben, wenn ein von drei Testfeldern die typische Blaufärbung zeigte. Die Stuhlproben wurden bei -80°C tiefgefroren.

3.7 Teilnehmerfragebogen

Zur Evaluierung der Teilnehmerzufriedenheit wurde am Untersuchungstag ein Fragebogen ausgegeben. Dieser bestand aus drei Teilen. Der 1. und 2. Teil sollte nach der CT-Colonographie und der 3. Teil nach der Koloskopie ausgefüllt werden. Die Belastung der Vorbereitungsmaßnahmen und die Erwartungen an die virtuelle und optische Koloskopie waren Gegenstand des 1. Teiles. Die CT-Colonographie stand mit der Belastung der Luftfüllung des Darmes, dem Zeitfaktor und dem Gesamteindruck im Mittelpunkt des 2. Teiles. Bei der optischen Koloskopie (3. Teil) interessierte uns Auftreten und Charakter von Schmerzen während der Untersuchung, Zeitdauer der Darmspiegelung sowie der Gesamteindruck. Die Abschlussfrage befasste sich mit der Präferenz bezüglich Koloskopie versus CT-Colonographie für künftige Untersuchungen. Für die Bewertung der einzelnen Fragen stand eine Skala von „1“ für gar nicht belastend, keine Schmerzen, sehr kurz, angenehm bis „6“ für sehr belastend, unerträgliche Schmerzen, viel zu lang, unangenehm zur Verfügung (Anhang 9.1 Fragebogen). Die Fragebögen wurden am Ende des Untersuchungstages eingesammelt. Insgesamt erhielten wir 256 Fragebögen zurück, von denen 139 vollständig ausgefüllt waren.

3.8 Statistische Auswertung

Alle personenbezogenen anonymisierten Informationen sowie die Untersuchungs- und Histologieergebnisse wurden einer Datenbank zugeführt und mittels SAS Statistical Software Version 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA) ausgewertet. Dabei wurden personenbezogen die Sensitivität, Spezifität, PPW, NPW und Effizienz der adenomatösen Befunde entsprechend ihrer Größe ermittelt.

In einem standardisierten Befundungsbogen (Anhang 9.2 Befundungsbogen) wurden die Ergebnisse der Koloskopie und CTC vom jeweiligen Untersucher erfasst. Ausgewertet wurden diese Untersuchungsergebnisse mit Hilfe einer Vierfeldertafel.

Für die Kalkulation der Sensitivität und Spezifität der CTC wurden die Ergebnisse der segmental verblindeten OC („first look“ und „second look“) als Referenzstandard zugrunde gelegt [Pickhardt PJ 2003]. Hierfür wurden die im Fünf-Punkte-Schema (Anhang 9.2 Befundungsbogen: Legende CTC Befund) angegebenen Wahrscheinlichkeiten für das Vorliegen eines oder mehrerer Polypen in ein Ja-Nein-Schema verwandelt. Für die Kategorie „kein Polyp“ wurden die Punkte „1“, „2“ und/oder „3“ als negativ und für die Kategorie „Polyp“ die Punkte „4“ und „5“ als positiv gewertet.

Die Vierfeldertafel stellt folgende Felder dar: richtig positiver, falsch positiver, richtig negativer und falsch negativer Befund. Die Sensitivität für den jeweiligen Test zeigt die Anzahl der als richtig positiv erfassten Teilnehmer an allen Personen mit Befunden (Kranke bzw. kolorektale Läsionen) (richtig pos./ (richtig pos. + falsch neg.)). Die Spezifität zeigt die Anzahl der richtig negativen Befunde an allen Gesunden (richtig neg./ (falsch pos. + richtig neg.)). Berechnet wurde dies mit Hilfe der Vierfeldertafel jeweils für die Adenomgrößen (alle Größen, $\geq 6\text{mm}$, $\geq 10\text{mm}$) sowie für die fortgeschrittenen Neoplasien. Die Beurteilung erfolgte personenbezogen für jeden Polypen. Der positiv prädiktive Wert (PPW, richtig positiv/ (richtig positiv + falsch positiv)) gibt den Anteil der richtig als positiv (richtig positiv) erkannten Ergebnisse unter allen Test-Positiven an. Wohingegen der negativ prädiktive Wert (NPW, richtig negativ/ (richtig negativ + falsch negativ)) den Anteil der Gesunden unter den Test-Negativen beschreibt [Bender R 2001].

Die Effizienz stellt das Verhältnis von richtig positiven plus richtig negativen Befunden geteilt durch die Gesamtpopulation dar. In der Auswertung für diese Arbeit zählt die Gesamtpopulation 276 Individuen.

Läsionen, die histologisch keine Adenome zeigten, wurden nicht in die statistische Auswertung einbezogen.

Die Number needed to screen (NNS) beschreibt die Personenanzahl, die einer Vorsorgeuntersuchung unterzogen werden müssten, um eine Person mit einer fortgeschrittenen Neoplasie zu entdecken. Bei Betrachtung des gesamten Kollektivs liegen

die Koloskopieergebnisse von 276 Personen zugrunde mit Detektion von 24 Personen mit fortgeschrittener Neoplasie. Und im weiteren Verlauf bekamen nur Personen mit einem positiven Befund während einer anderen Screeningmaßnahme eine Koloskopie. Der NNS ergibt sich aus der koloskopierten Personenanzahl, geteilt durch die detektierten fortgeschrittenen Neoplasien.

Der Risiko Index für das Vorliegen einer fortgeschrittenen Neoplasie wurde von Kolligs et al [Kolligs FT 2012] beschrieben und gilt als positiv, wenn eine Punktzahl ≥ 5 errechnet wird. Der Index setzt sich aus Alter, Geschlecht, familiäres Risiko, Blut im Stuhl sowie Lokalisation, Anzahl und Morphologie der Polypen zusammen (Abb. 3).

Risiko-Index (Kolligs et al., GUT 2012)

Risiko Faktor	Kategorie	Punkte
Alter	< 45 Jahre	0
	45-54 Jahre	4
	55-64 Jahre	5
	65-74 Jahre	7
	75-84 Jahre	9
	≥ 85 Jahre	10
Geschlecht	Weiblich	0
	Männlich	1
Familiäres Risiko	Nein	2
	Ja	0
Blut im Stuhl	Nein	0
	Sichtbares Blut	3
	Occultes Blut	4
Lokalisation der Polypen	Proximal oder distal	0
	Proximal und distal	1
Anzahl der Polypen	1	0
	2-4	2
	> 4	5
Morphologie der Polypen	Sessil	0
	Flach	3
	Gestielt	8

Abbildung 3 Risiko-Index

Die Fragebögen wurden einerseits als Gesamtheit und andererseits in Bezug auf Altersstruktur und Geschlecht ausgewertet. Daraus resultieren die Absolutzahlen und Prozentangaben. Die Skala von 1 bis 6 wurde dabei zunächst beibehalten und einzeln betrachtet. Um eine bessere Übersicht und Verständlichkeit zu erreichen, wurde die 6-Punkte-Skala zu drei Gruppen zusammengefasst. Eine statistische Signifikanz besteht bei p-Werten $<0,05$.

Die ROC-Kurve (Receiver Operating Characteristic) spiegelt Wertepaare von Spezifität und Sensitivität für den Risiko-Index wieder. Bei der Interpretation wird der Kurvenverlauf in Bezug zur Diagonalen bewertet. Trennschärfe liegt dann vor, wenn sich die Kurve signifikant von der Diagonalen unterscheidet.

AUC (Area under Curve) ist die Fläche unter der ROC-Kurve und beschreibt die Güte des Tests. Die AUC liegt im Bereich zwischen 0,5 und 1.

3.9 Berechnung der Untersuchungskosten

Bei der Berechnung der Kosteneffizienz wurde der EBM-Katalog zur Honorarverteilung, Stand 2016/1, zugrunde gelegt [www.kbv.de]. In diesem EBM-Katalog findet sich die Punktevergabe für die entsprechenden Diagnostikmethoden der Koloskopie, Polypektomie und histologische Untersuchung. Die CTC als Untersuchungsverfahren gibt es hierbei nicht, da diese Methode nicht über eine Kassenabrechnung verfügt. Alternativ kann die Computertomographie des gesamten Abdomen herangezogen werden. Jedoch werden dabei die Kosten für spezielle Datenverarbeitungsprogramme, Medikamente, Zusatzapparate und Zusatzausbildung des Radiologen nicht einbezogen.

Mit dem Stand 2016/1 gelten die in Tab. 3 angegebenen Punkte und gerundeten €-Beträge (Tab. 3).

	EBM Honorarverteilung Punkte	€ pro Untersuchung/Patient
Koloskopie	1.945 Punkte	~ 203
Polypektomie mit Schlingenabtragung >5mm	288 Punkte	~ 30
Histologische Untersuchung	131 Punkte	~ 14
CT gesamtes Abdomen	819 Punkte	~ 85

Tabelle 3 Kalkulation zur Kosteneffizienz der Screeningverfahren, KVB Stand 2016
1. Quartal

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Screeningverfahren

Im Rahmen der Münchner Darmkrebsvorsorgestudie wurden insgesamt 311 asymptomatische Personen untersucht. Zwei Teilnehmer traten nach der CTC zurück und zwei Personen wurden aufgrund unvollständiger Koloskopie ausgeschlossen. Somit bilden 307 Personen das Studienkollektiv. Von 276 Individuen erhielten wir einen FOBT zur Auswertung zurück. In der hier vorliegenden Arbeit beziehen sich die Auswertungen der einzelnen Untersuchungstechniken auf diese 276 Personen, um eine bessere Vergleichbarkeit herzustellen. Von den 276 untersuchten Teilnehmern waren 155 männlich und 121 weiblich. Das durchschnittliche Alter betrug 60.4 +/- 6.7 Jahre. Eine Sedierung zur Koloskopie erhielten 148 (53.6%) Personen. Bei 175 Teilnehmern fanden sich Befunde adenomatösen und nicht-adenomatösen Ursprungs, darunter waren 75 Personen mit nicht-fortgeschrittenen Adenomen und 24 mit fortgeschrittenen Neoplasien (Tab. 4).

	Gesamt	Männer	Frauen
N	276	155	121
Alter in Jahre +/- Jahre	60.4 +/- 6.7	60.8 +/-7.0	59.8 +/- 6.3
Median	60.0	60.0	59.0
Bandbreite	50-81	50-79	50-81
Sedierung N (%)	148 (53.6)	58 (37.4)	90 (74.4)
Befunde			
Nicht-adenomatöse Polypen N (%)	76 (27.5)	46 (29.7)	30 (24.8)
Nicht-fortgeschrittene Adenome N(%)	75 (27.2)	47 (30.3)	28 (23.1)
fortgeschrittene Neoplasien N (%)	24 (8.7)	16 (10.3)	8 (6.6)

Tabelle 4 Teilnehmerkollektiv FOBT, 276 Personen

Tabelle 5 verdeutlicht die Befunde nach ihrer Lokalisation im Kolon und unterschieden nach nicht-adenomatösen Polypen, nicht-fortgeschrittenen Adenomen und fortgeschrittenen Neoplasien. Zu annähernd gleichen Teilen entdeckten wir Personen mit nicht-adenomatösen Polypen (N=76) und Adenomen (N=75). Insgesamt wurden 24 Personen mit fortgeschrittenen Neoplasien diagnostiziert. Bei 12 von 24 Personen befanden sich die fortgeschrittenen Neoplasien im rectosigmoidalen Kolon. 8 Teilnehmer wiesen fortgeschrittene Neoplasien nur in proximalen Abschnitten des Kolons auf. Sowohl im rectosigmoidalen als auch im proximalen Kolon gelegene fortgeschrittene Neoplasien fanden sich bei vier untersuchten Personen.

	Nicht-adenomatöse Polypen	Nicht-fortgeschrittene Adenome	Fortgeschrittene Neoplasien
Befunde gesamt N (%)	76 (27.5)	75 (27.2)	24 (8.7)
Lokalisation			
Rektum, Sigma N (%)	32 (11.6)	17 (6.2)	12 (4.4)
Übriges Kolon N (%)	24 (8.7)	44 (15.9)	8 (2.9)
Gesamtes Kolon N (%)	20 (7.3)	14 (5.1)	4 (1.5)

Tabelle 5 Gesamtbefunde und Lokalisation im Kolon bei 276 asymptomatischen Teilnehmern

In Tabelle 6 A werden die 4 verschiedenen Screeningverfahren als Einzeluntersuchung dargestellt. Tabelle 6 B dagegen zeigt jeweils Kombinationen von 2 Screeningverfahren mit der Frage, ob dabei Sensitivitäten wie die der Koloskopie erreicht werden können. In Tabelle 6 A und B wurden die Sensitivitäten und Spezifitäten der verschiedenen Verfahren und Kombinationen in Bezug auf die Adenomgröße personenbezogen herausgearbeitet.

Die Koloskopie erreichte mit 97% die höchste Sensitivität für alle Adenomgrößen und jeweils 100% bei den Adenomen $\geq 6\text{mm}$, $\geq 10\text{mm}$ und fortgeschrittene Neoplasien (Tab. 6 A). Die Sensitivitäten für die virtuelle Koloskopie betragen 83,8% für alle Adenomgrößen und 92,5% für Adenome $\geq 6\text{mm}$. 95,2% der Teilnehmer mit Adenomen

≥ 10 mm und alle 24 Teilnehmer mit fortgeschrittener Neoplasie konnte die CTC diagnostizieren (Tab. 6 A).

Die Sigmoidoskopie erkannte 70,7% der Untersuchten mit Adenomen aller Größen und 19 von 24 Personen mit fortgeschrittenen Neoplasien, das entspricht einer Sensitivität von 79,2%. Damit liegt die Sensitivität für fortgeschrittene Neoplasien über der für Adenome ≥ 10 mm (66,7%), was durch die Lokalisation der fortgeschrittenen Neoplasien im rectosigmoidalen Kolon zu erklären ist (Tab. 6 A).

Geringe Sensitivitätswerte von 20,2% für Adenome aller Größen erlangte der FOBT. Bei Personen mit Adenomen ≥ 6 mm, ≥ 10 mm und fortgeschrittene Neoplasien erlangte der FOBT 17,5; 23,8 und 20,8% (Tab. 6 A).

Die Kombination von CTC und FOBT erbrachte nur eine geringe Steigerung der Sensitivität auf 86,9% für alle Adenomgrößen im Gegensatz zur alleinigen virtuellen Koloskopie mit 83,8% (Tab. 6 B).

Hingegen erhöhte sich die Sensitivität bei der virtuellen Koloskopie plus Sigmoidoskopie auf 93,9% für Personen mit Adenomen aller Größen, verglichen mit den Einzelverfahren virtuelle Koloskopie (83,8%) und Sigmoidoskopie (70,7%). Das bedeutet, dass die Kombination beider Verfahren 93 von 99 Personen mit einer adenomatösen Läsion erkannte. In den weiteren Kategorien ≥ 6 mm, ≥ 10 mm und fortgeschrittene Neoplasien hob sich diese Steigerung zugunsten der CT-Colonographie wieder auf (Tab. 6 B).

Die Verknüpfung von Sigmoidoskopie und FOBT erbrachte lediglich eine sehr geringe Erhöhung der Sensitivität auf 71,7%, 70% und 76,2% bei Personen mit Adenomen aller Größen, ≥ 6 mm, ≥ 10 mm (Tab. 6 B).

Die höchsten Spezifitäten bei gleichzeitig hoher Sensitivität erreichen die Koloskopie und CTC bei Personen mit Adenomen der Größen ≥ 6 mm und ≥ 10 mm (Koloskopie 96,2 und 98,4%; CTC 93,2 und 97,6%) (Tab. 6 B).

	Alle Größen	≥ 6 mm	≥ 10 mm	Fortgeschrittene Neoplasien
	No/total no (%; 95% CI)			
Koloskopie/OC				
Sens	96/99 (97.0; 91.4 – 99.4)	40/40 (100.0;91.2 – 100.0)	21/21 (100.0;83.9 – 100.0)	24/24 (100.0;85.8 – 100.0)
Spez	107/177(60.5; 52.8 – 67.7)	227/236(96.2;92.9 – 98.2)	251/255 (98.4;96.0 – 99.6)	110/252(43.7;37.4 – 50.0)
CTC				
Sens	83/99 (83.8; 75.1 – 90.5)	37/40 (92.5; 79.6 – 98.4)	20/21 (95.2; 76.2 – 99.9)	24/24 (100.0;85.8 – 100.0)
Spez	84/177(47.5; 39.9 – 55.1)	220/236 (93.2;89.2 – 96.1)	249/255 (97.6;94.9 – 99.1)	100/252(39.7;33.6 – 46.0)
Sigmoidoskopie				
Sens	70/99 (70.7; 60.7 – 79.4)	27/40 (67.5; 50.9 – 81.4)	14/21 (66.7; 43.0 – 85.4)	19/24 (79.2; 57.8 – 92.9)
Spez	129/177(72.9; 65.7 – 79.3)	235/236(99.6;97.7 – 100.0)	254/255(99.6;97.8 – 100.0)	153/252 (60.7; 54.4 – 66.8)
FOBT				
Sens	20/99 (20.2; 12.8 – 29.5)	7/40 (17.5; 7.3 – 32.8)	5/21 (23.8; 8.2 – 47.2)	5/24 (20.8; 7.1 – 42.2)
Spez	166/177(93.8;89.2 – 96.9)	212/236 (89.8;85.2 – 93.4)	229/255(89.8; 85.4 – 93.2)	226/252(89.7; 85.2 – 93.1)

Tabelle 6 A Charakteristik der Koloskopie, virtuellen Koloskopie (CTC), Sigmoidoskopie, FOBT bei der Detektion von Adenomen bei 276 asymptomatischen Individuen
Sens – Sensitivität, Spez – Spezifität, CI – Konfidenzintervall

	Alle Größen	≥ 6 mm	≥ 10 mm	Fortgeschrittene Neoplasien
	No/total no (%; 95% CI)			
CTC + FOBT				
Sens	86/99 (86.9; 78.6 – 92.8)	37/40 (92.5; 79.6 – 98.4)	20/21 (95.2; 76.2 – 99.9)	24/24 (100.0; 85.8 – 100.0)
Spez	78/177 (44.1; 36.6 -51.7)	196/236 (83.1; 77.6 – 87.6)	223/255 (87.5; 82.7 – 91.3)	91/252 (36.1; 30.2 – 42.4)
CTC + Sigmoidoskopie				
Sens	93/99 (93.9; 87.3 – 97.7)	38/40 (95.0; 83.1 – 99.4)	20/21 (95.2; 76.2 – 99.9)	24/24 (100.0; 85.8 – 100.0)
Spez	69/177 (39.0; 31.8 – 46.6)	220/236 (93.2; 89.2 – 96.1)	249/255 (97.6;94.9 – 99.1)	75/252 (29.8; 24.2 – 35.8)
Sigmoidoskopie + FOBT				
Sens	71/99 (71.7; 61.8 – 80.3)	28/40 (70.0; 53.5 – 83.4)	16/21 (76.2; 52.8 – 91.8)	19/24 (79.2; 57.8 – 92.9)
Spez	120/177 (67.8; 60.4 – 74.6)	211/236 (89.4; 84.8 – 93.0)	228/255 (89.4; 85.0 – 92.9)	143/252 (56.7; 50.4 – 62.9)

Tabelle 6 B Charakteristik der Kombination von CTC+FOBT, CTC+Sigmoidoskopie und FOBT+Sigmoidoskopie bei der Detektion von Adenomen bei 276 asymptomatischen Individuen
Sens – Sensitivität, Spez – Spezifität, CI – Konfidenzintervall

Die Abbildungen 4 A und B veranschaulichen die Effektivität der Screeningverfahren im Hinblick auf Sensitivität und Spezifität für die Detektion von Adenomen aller Größen (Abb. 4 A) und für fortgeschrittene Neoplasien (Abb. 4 B). Die Koloskopie stellt in beiden Darstellungen das effektivste Screeningverfahren dar. Des Weiteren zeigen in der Kategorie aller Größen die CTC und die Kombination aus CTC und FOBT bzw. Sigmoidoskopie Sensitivitäten von 83,8%, 86,9% und 93,9%. Der FOBT lässt mit seiner sehr geringen Sensitivität (20,2%) bei hoher Spezifität (93,8%) eine untergeordnet effektive Screeningmethode erkennen.

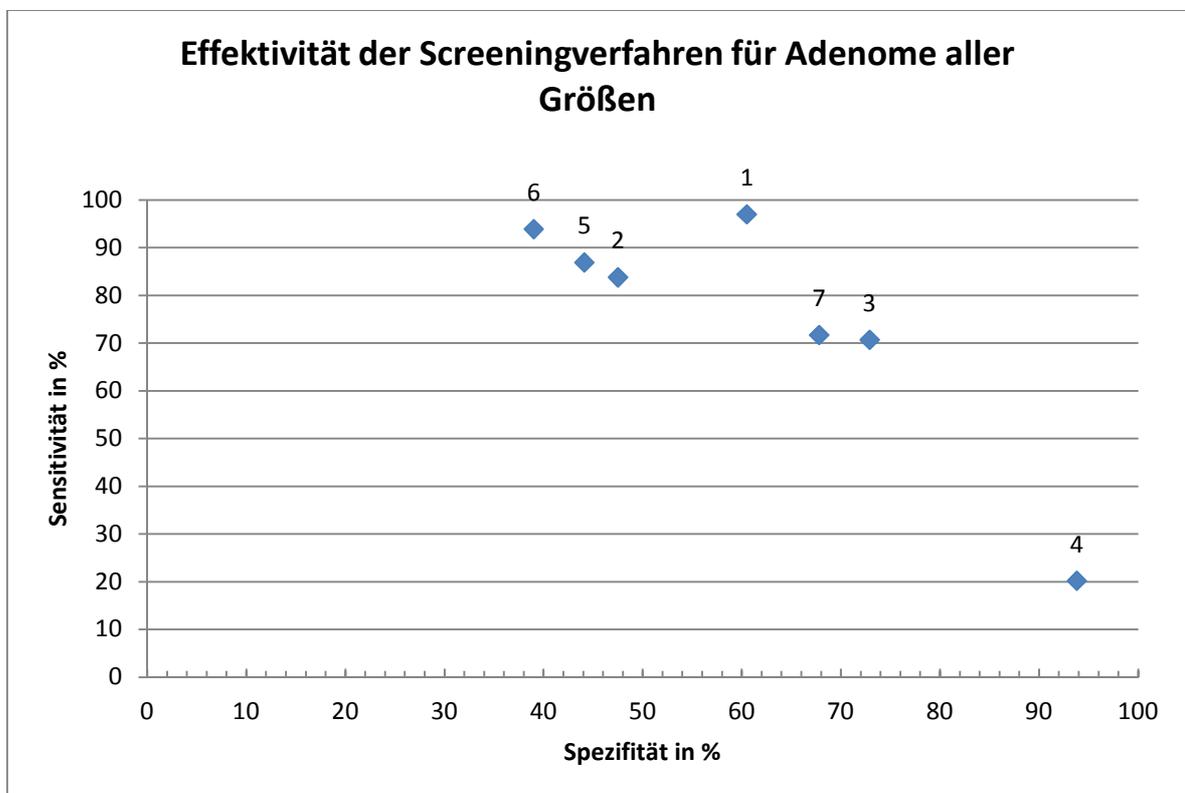


Abbildung 4 A Effektivität der Screeningverfahren in Bezug auf die Detektion von Adenomen aller Größen bei 276 asymptomatischen Patienten

1- Koloskopie; 2- CTC; 3- Sigmoidoskopie; 4- FOBT; 5- CTC + FOBT;
6- CTC + Sigmoidoskopie; 7- Sigmoidoskopie + FOBT

Fortgeschrittene Neoplasien werden mit einer Sensitivität von 100 % von der Koloskopie, CTC sowie den Kombinationen CTC + FOBT bzw. Sigmoidoskopie entdeckt. Der FOBT hat auch in dieser Gruppe eine geringe Auffindungsrate von 20,8% (Abb. 4 B).

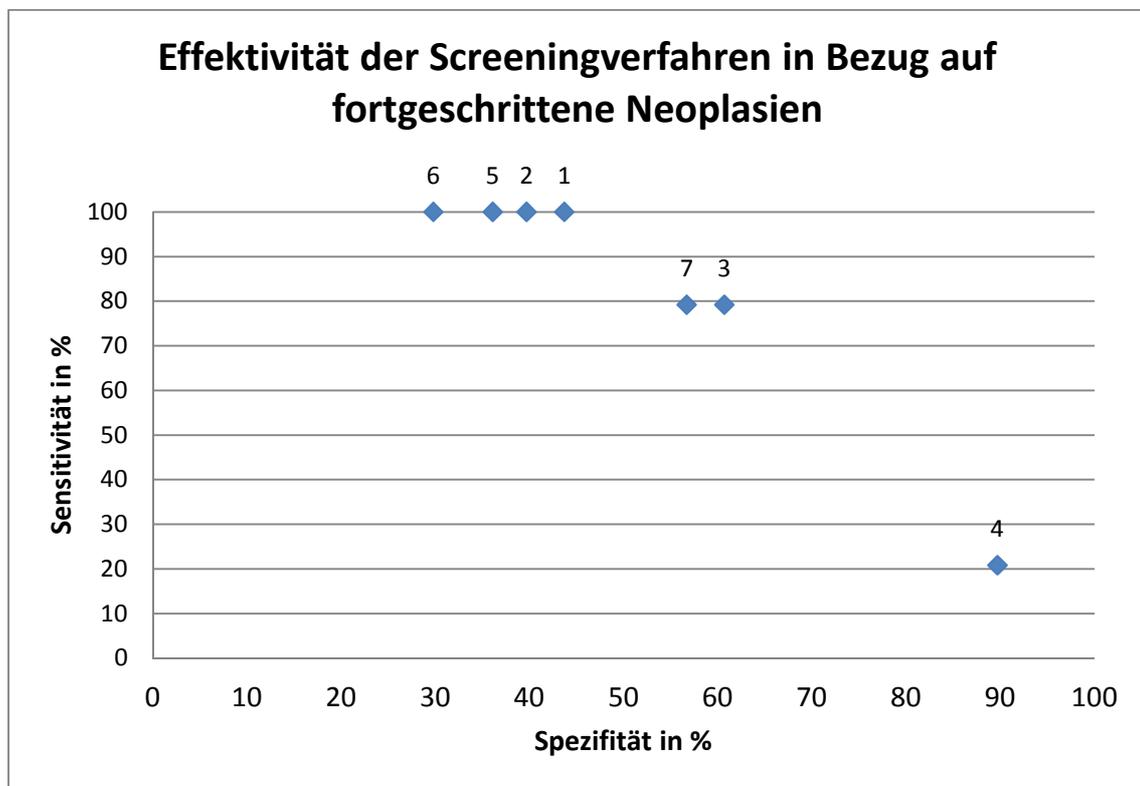


Abbildung 4 B Effektivität der Screeningverfahren in Bezug auf die Detektion von fortgeschrittenen Neoplasien bei 276 asymptomatischen Patienten
 1- Koloskopie; 2- CTC; 3- Sigmoidoskopie; 4- FOBT; 5- CTC+FOBT;
 6- CTC + Sigmoidoskopie; 7- Sigmoidoskopie + FOBT

Die Leistungen der einzelnen Screeningverfahren in Bezug auf die positiv und negativ prädiktiven Werte sowie die Effizienz werden in Tabelle 7 A und B dargestellt. Der positiv prädiktive Wert bezieht sich auf die Wahrscheinlichkeit, dass ein positives Ergebnis auch tatsächlich ein positiver Befund ist. Der negativ prädiktive Wert beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass bei einem negativen Testergebnis auch kein Befund vorliegt. Die Effizienz berechnet sich aus den richtig positiven plus richtig negativen Befunden geteilt durch die Gesamtpopulation. Für die Koloskopie liegen die PPW in der Kategorie der Personen mit Adenomen $\geq 6\text{mm}$ und $\geq 10\text{mm}$ bei 81,6 und 84,0%. Das bedeutet, dass 81,6 bzw. 84,0% der Untersuchten auch tatsächlich Adenome $\geq 6\text{mm}$ bzw. $\geq 10\text{mm}$ haben. Dagegen erscheint der PPW bei den fortgeschrittenen Neoplasien mit 14,5% sehr gering, was durch die niedrige Prävalenz für fortgeschrittene Neoplasien in der Bevölkerung bedingt ist. Ebenso erniedrigte positiv prädiktive Werte für fortgeschrittene Neoplasien zeigen sich bei der CTC, Sigmoidoskopie, FOBT sowie den Kombinationen.

Die negativ prädiktiven Werte der 4 Screeningmethoden für Adenome $\geq 6\text{mm}$, $\geq 10\text{mm}$ und fortgeschrittene Neoplasien liegen zwischen 86,5 und 100% und geben die Wahrscheinlichkeit an, dass tatsächlich keine Befunde $\geq 6\text{mm}$, $\geq 10\text{mm}$ oder fortgeschrittene Neoplasien vorliegen.

Die Koloskopie erreicht Effizienzwerte von 73,6% für Patienten mit Adenomen aller Größen und steigert sich bis auf 98,6% für diagnostizierte Personen mit Adenomen $\geq 10\text{mm}$. Die CTC erkannte 167 Patienten als richtig positiv plus richtig negativ bei der Detektion von Adenomen aller Größen, dies entspricht 60,5% der Patienten in dieser Gruppe.

Analog der guten Werte für Spezifität und negativ prädiktive Werte zur Identifizierung von Personen mit Adenomen $\geq 10\text{mm}$ verhalten sich die Effizienzergebnisse aller Screeningmethoden. Dabei rangieren der FOBT mit einer Effizienz von 84,8% an letzter Stelle und die Koloskopie mit 98,6% an erster Stelle. Die optische und virtuelle Koloskopie, Sigmoidoskopie und FOBT erkennen in hohem Maße jene Personen, die keine Befunde aufweisen (richtig negativ). Allerdings entgeht der Sigmoidoskopie und dem FOBT eine Vielzahl übersehener Befunde (falsch negativ).

	Alle Größen	≥ 6 mm	≥ 10 mm	Fortgeschrittene Neoplasien
	No/total no (%; 95% CI)	No/total no (%; 95% CI)	No/total no (%; 95% CI)	No/total no (%; 95% CI)
Koloskopie/OC				
PPW	96/166 (57.8;49.9 – 65.4)	40/49 (81.6; 68.0 – 91.2)	21/25 (84.0; 63.9 – 95.5)	24/166 (14.5; 9.5 – 20.7)
NPW	107/110 (97.3; 92.2 –99.4)	227/227 (100.0; 98.4 -100.0)	251/251 (100.0;98.5-100.0)	110/110 (100.0;96.7–100.0)
Effiz	203/276 (73.6; 67.9 – 78.7)	267/276 (96.7;93.9 – 98.5)	272/276 (98.6;96.3 – 99.6)	134/276 (48.6; 42.5 – 54.6)
CTC				
PPW	83/176 (47.2; 39.6 – 54.8)	37/53 (69.8; 55.7 – 81.7)	20/26 (76.9; 56.4 – 91.0)	24/176 (13.6; 8.9 – 19.6)
NPW	84/100 (84.0; 75.3 – 90.6)	220/223 (98.7; 96.1 – 99.7)	249/250 (99.6;97.8 -100.0)	100/100 (100.0;96.4-100.0)
Effiz	167/276 (60.5; 54.5 – 66.3)	257/276 (93.1;89.5 – 95.8)	269/276 (97.5;94.8 – 99.0)	124/276 (44.9; 39.0 – 51.0)
Sigmoidoskopie				
PPW	70/118 (59.3; 49.9 – 68.3)	27/28 (96.4; 81.7 – 99.9)	14/15 (93.3; 68.1 – 99.8)	19/118 (16.1; 10.0 – 24.0)
NPW	129/158 (81.6; 74.7 – 87.3)	235/248 (94.8; 91.2 – 97.2)	254/261 (97.3;94.6 – 98.9)	153/158 (96.8; 92.8 – 99.0)
Effiz	199/276 (72.1; 66.4 – 77.3)	262/276 (94.9; 91.6 – 97.2)	268/276 (97.1;94.4 – 98.7)	172/276 (62.3;56.3 – 68.1)
FOBT				
PPW	20/31 (64.5; 45.4 – 80.8)	7/31 (22.6; 9.6 – 41.1)	5/31 (16.1; 5.5 – 33.7)	5/31 (16.1; 5.5 – 33.7)
NPW	166/245 (67.8; 61.5 – 73.6)	212/245 (86.5; 81.6 – 90.5)	229/245 (93.5; 89.6 – 96.2)	226/245 (92.2; 88.2 – 95.3)
Effiz	186/276 (67.4; 61.5 -72.9)	219/276 (79.3;74.1 – 84.0)	234/276 (84.8; 80.0 – 88.8)	231/276 (83.7; 78.8 – 87.9)

Tabelle 7 A Charakteristik der Koloskopie, CTC, Sigmoidoskopie, FOBT bei der Detektion von Adenomen bei 276 asymptomatischen Individuen

PPW – positiv prädiktiver Wert, NPW – negativ prädiktiver Wert, Effiz – Effizienz

	Alle Größen	≥ 6 mm	≥ 10 mm	Fortgeschrittene Neoplasien
	No/total no (%; 95% CI)	No/total no (%; 95% CI)	No/total no (%; 95% CI)	No/total no (%; 95% CI)
CTC + FOBT				
PPW	86/185 (46.5; 39.1 – 54.0)	37/77 (48.1; 36.5 – 59.7)	20/52 (38.5; 25.3 – 53.0)	24/185 (13.0; 8.5 – 18.7)
NPW	78/91 (85.7; 76.8 – 92.2)	196/199 (98.5; 95.7 – 99.7)	223/224 (99.6; 97.5 – 100.0)	91/91 (100.0; 96.0 – 100.0)
Effiz	164/276 (59.4; 53.4 – 65.3)	233/276 (84.4; 79.6 – 88.5)	243/276 (88.0; 83.6 – 91.6)	115/276 (41.7; 35.8 – 47.7)
CTC + Sigmoidoskopie				
PPW	93/201 (46.3; 39.2 – 53.4)	38/54 (70.4; 56.4 – 82.0)	20/26 (76.9; 56.4 – 91.0)	24/201 (11.9; 7.8 – 17.2)
NPW	69/75 (92.0; 83.4 – 97.0)	220/222 (99.1; 96.8 – 99.9)	249/250 (99.6; 97.8 – 100.0)	75/75 (100.0; 95.2 – 100.0)
Effiz	162/276 (58.7; 52.6 – 64.6)	258/276 (93.5; 89.9 – 96.1)	269/276 (97.5; 94.8 – 99.0)	99/276 (35.9; 30.2 – 41.8)
Sigmoidoskopie + FOBT				
PPW	71/128 (55.5; 46.4 – 64.3)	28/53 (52.8; 38.6 – 66.7)	16/43 (37.2; 23.0 – 53.3)	19/128 (14.8; 9.2 – 22.2)
NPW	120/148 (81.1; 73.8 – 87.0)	211/223 (94.6; 90.8 – 97.2)	228/233 (97.9; 95.1 – 99.3)	143/148 (96.6; 92.3 – 98.9)
Effiz	191/276 (69.2; 63.4 – 74.6)	239/276 (86.6; 82.0 – 90.4)	244/276 (88.4; 84.0 – 91.9)	162/276 (58.7; 52.6 – 64.6)

Tabelle 7 B Charakteristik der Kombination von CTC+FOBT, CTC+Sigmoidoskopie und FOBT+Sigmoidoskopie bei der Detektion von Adenomen bei 276 asymptomatischen Individuen
PPW – positiv prädiktiver Wert, NPW – negativ prädiktiver Wert, Effiz – Effizienz

4.2 Anwendbarkeit des Risiko Index

Der Risiko-Index soll voraussagen wie groß das Risiko für fortgeschrittene Neoplasien bei Läsionen $\leq 1\text{cm}$ ist. Dieser Index wurde entwickelt, um Personen, bei denen mittels bildgebender Diagnostik (CT-Colonographie) Läsionen gesehen wurden, in Niedrig – und Hochrisikogruppen einzuteilen. Somit kann eine Entscheidung für oder gegen eine Koloskopie getroffen werden. Risikoindikatoren für fortgeschrittene Neoplasien sind: Alter, Geschlecht, Blut im Stuhl, Lokalisation, Anzahl und Morphologie der Läsionen [Kolligs FT 2012]. Dieser Risiko-Index lässt sich gut auf die Studienpopulation für die CT-Colonographie übertragen.

Abbildung 5 stellt die Anwendbarkeit des Risiko-Index auf unser Studienkollektiv dar und verdeutlicht eine hohe Trennschärfe beim Auffinden fortgeschrittener Neoplasien. Die AUC beträgt 88,4% und veranschaulicht somit eine hohe Qualität des Risiko-Index.

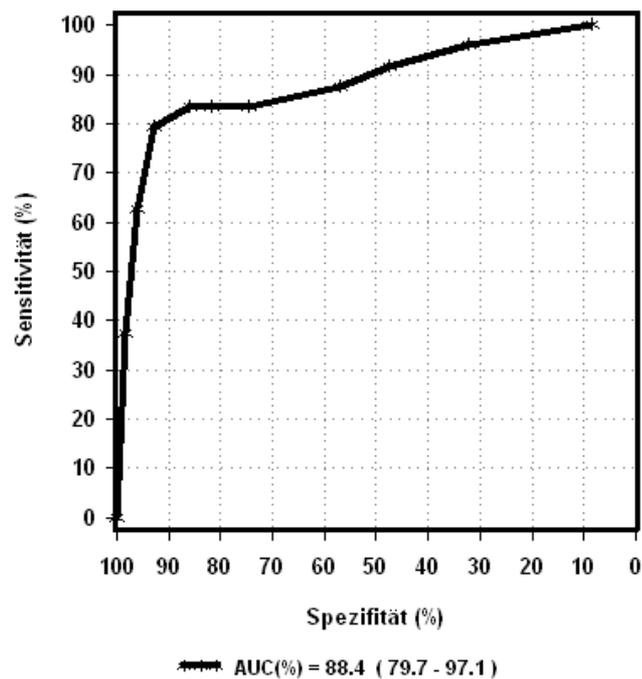


Abbildung 5 ROC-Kurve zur Validierung des Risiko-Index bei 276 asymptomatischen Personen bei der Detektion von fortgeschrittenen Neoplasien

4.3 Koloskopieüberweisungsrate und NNS

Hauptziel der Darmkrebsvorsorge ist die Identifikation von fortgeschrittenen Adenomen und deren Entfernung (Prävention), sowie die Identifikation von asymptomatischen Karzinomfrühstadien (Früherkennung). Dabei sollten die verwendeten Untersuchungsverfahren möglichst zielgerichtet und effektiv eingesetzt werden. Die Number needed to screen (NNS) sollte gering bei gleichzeitig hoher Detektion fortgeschrittener Neoplasien sein. Therapeutische Koloskopieuntersuchungen sollten idealerweise gezielt bei den Personen eingesetzt werden, die entsprechende Befunde bzw. Risiken für das Vorhandensein von Vorläuferläsionen aufweisen. Somit können Kosten gesenkt, Risiken für Patienten vermindert und eine Reduktion der NNS erreicht werden.

Tabelle 8 verdeutlicht die Überweisungsrate zur Koloskopie und die daraus resultierenden NNS-Werte (Number Needed to Screen) für die Detektion von fortgeschrittenen Neoplasien in einem Kollektiv von 276 Teilnehmern in Abhängigkeit von den angewendeten Kriterien. Die NNS beträgt 11,5, wenn alle Personen des Studienkollektivs koloskopiert werden. Des Weiteren werden etablierte Screeningmethoden wie FOBT und Sigmoidoskopie im Hinblick auf die Koloskopieüberweisungsrate und die Number Needed to Screen hin untersucht. Bei Personen mit positivem FOBT und anschließender Koloskopie beträgt die Auffindungsrate für fortgeschrittene Neoplasien 20,8% (N=5). Die NNS beträgt 6,2, wobei 19 Personen mit relevanten Befunden nicht erfasst werden. Die Überweisungsrate zur Koloskopie liegt nach einer Sigmoidoskopie bei 42,8% und 22 von 24 Personen mit fortgeschrittener Neoplasie (91,7%) werden diagnostiziert. Die NNS beträgt ebenso 6,2, wobei zwei Personen mit relevantem Befund nicht erkannt werden. Alle Teilnehmer unseres Studienkollektivs mit fortgeschrittener Neoplasie (N=24) würden von der CTC, die Personen mit jedweden Befunden zur Koloskopie weiterschickt (63,8%), entdeckt werden. Die Überweisungsrate zur Koloskopie reduziert sich auf 19,2%, wenn nur jene Personen koloskopiert werden, die CTC Befunde $\geq 6\text{mm}$ aufweisen. Die NNS sinkt dabei auf 2,4 und 22 von 24 Personen (91,7%) mit fortgeschrittener Neoplasie werden diagnostiziert. Werden im CTC Läsionen $\geq 10\text{mm}$ oder $< 10\text{mm}$, aber mit positivem

Risiko-Index entdeckt, dann werden 19,9% der Teilnehmer koloskopiert und dabei ebenfalls 22 von 24 Personen (91,7%) mit fortgeschrittener Neoplasie detektiert. Hierbei liegt die NNS bei 2,5. Finden sich in der CTC Läsionen ≥ 10 mm oder mehr als drei Läsionen ≥ 6 mm erfolgt eine Koloskopie bei 9,2% der Teilnehmer. Dabei sinkt die NNS auf 1,3, aber es werden nur 20 von 24 Personen (83,3%) mit fortgeschrittenen Neoplasien identifiziert (Tab. 8).

Koloskopie	Koloskopie Überweisungsrate	Personen mit fortgeschrittener Neoplasie, die detektiert werden	NNS in der bezeichneten Population – Nachweis von fortgeschrittenen Neoplasien
	% (no/total no)	% (no/total no)	NNS
Gesamtes Kollektiv	100.0 (276/276)	100.0 (24/24)	11.5
Nur bei positivem FOBT	11.2 (31/276)	20.8 (5/24)	6.2
Nur bei positivem Rektosigmoidoskopiebefund	42.8 (118/276)	91.7 (22/24)	6.2
Nur bei irgendeinem CTC Befund	63.8 (176/276)	100.0 (24/24)	7.3
Nur bei Läsionen ≥ 6 mm in CTC	19.2 (53/276)	91.7 (22/24)	2.4
Nur bei Läsionen ≥ 10 mm oder Läsion < 10 mm mit positivem Risiko Index in CTC	19.9 (55/276)	91.7 (22/24)	2.5
Nur bei Läsionen ≥ 10 mm oder ≥ 3 Läsionen ≥ 6 mm in CTC	9.4 (26/276)	83.3 (20/24)	1.3

Tabelle 8 Koloskopie Überweisungsrate und NNS

4.4 Detektion fortgeschrittener Neoplasien unter Annahme realer Bedingungen im Studienkollektiv

Tabelle 9 stellt die Vorsorgeuntersuchungen unter realen Bedingungen dar. In der Bevölkerung besteht derzeit eine Akzeptanzrate für die Koloskopie als Vorsorgeuntersuchung von rund 20% [ZI Projekt wissenschaftliche Begleitung von Früherkennungs-Koloskopien in Deutschland, 8. Jahresbericht; Stoop EM 2012]. Die CT-Colonographie hatte in einer niederländischen Untersuchung eine vergleichsweise höhere Akzeptanz mit rund 30% [Stoop EM 2012]. Bezogen auf unsere Studienpopulation von 276 asymptomatischen Personen würden nur 4,8 von 24 Personen mit fortgeschrittener Neoplasie entdeckt werden, wenn sich 20% der Gruppe einer Koloskopie unterziehen. Bei ebenso vielen Personen würden fortgeschrittene Neoplasien diagnostiziert werden, wenn 20% von 276 Personen mittels CT-Colonographie und anschließender Koloskopie untersucht würden. Unter der Annahme, dass mehr Anspruchsberechtigte die CTC als Vorsorgeuntersuchung wählen, z.B. 25 bzw. 30%, würde sich die Anzahl der entdeckten Befundträger auf sechs (bei 25% Akzeptanz) bzw. 7,2 (bei 30%) erhöhen (Tab. 9).

Screeningverfahren	Akzeptanzrate der Verfahren	Personen mit fortgeschrittenen Neoplasien
	no/total no (%)	No/total no (%)
Koloskopie	55,2/276 (20)	4,8/24 (20)
CTC	55,2/276 (20)	4,8/24 (20)
CTC	69,0/276 (25)	6/24 (25)
CTC	82,8/276 (30)	7,2/24 (30)

Tabelle 9 Detektion von Personen mit fortgeschrittenen Neoplasien unter Annahme realer Bedingungen im Studienkollektiv von 276 Individuen

4.5 Kosten für Koloskopie und CTC bezogen auf das Studienkollektiv

Zur Berechnung der Kosten für die Koloskopie, Computertomographie, sowie Polypektomie >5mm und histologischer Untersuchung bei 276 Individuen liegt der EBM-Katalog zur Honorarverteilung mit Stand 2016 1. Quartal zugrunde (Tab. 3) [www.kvb.de]. Entsprechend dieser EBM-Punktwerte und gerundeter €-Beträge errechnen sich für die Koloskopie bei 276 Personen rund 56.028€. Hinzu kommen ~7700€ für Polypektomie und histologische Untersuchungen von entnommenem Material von 175 Personen. Gesamtkosten für die Koloskopie bei 276 Individuen ergeben 63.728€ (Abb. 6), pro Person ergeben sich durchschnittlich 230€. Analog dazu können die Kosten für die CTC beim gleichen Studienkollektiv (N=276) ermittelt werden. Wenn alle Teilnehmer mit positivem CTC-Befund koloskopiert und polypektomiert (einschließlich histologischer Untersuchung) werden, belaufen sich die Gesamtkosten auf 66.932€ (Abb. 7). Dies sind im Durchschnitt 243€/Person. Im Gegensatz dazu betragen die finanziellen Aufwendungen für CTC und Koloskopie bei 276 Personen mit CTC-Befund ≥ 6 mm 36.551€ (Abb. 8), es errechnen sich durchschnittlich 132€/Person.

Für die Berechnung der CT-Colonographie findet sich im aktuellen EBM Katalog keine eigenständige Abrechnungsziffer. Daher wurde als Hilfsannahme die Ziffer für CT des gesamten Abdomen zugrunde gelegt. Eine eigene Ziffer für die CTC wäre vermutlich höher, da Kosten für Abführmaßnahmen, Kontrastmittel, Luftfüllung, spezielle Computersoftware und Training der Befunder hinzu kommen würden.

Finanzielle Mehrbelastungen für Erwerbsausfalltage, eventuelle Komplikationen und entstehende bzw. eingesparte Therapiekosten werden bei dieser Kostenaufstellung nicht berücksichtigt.

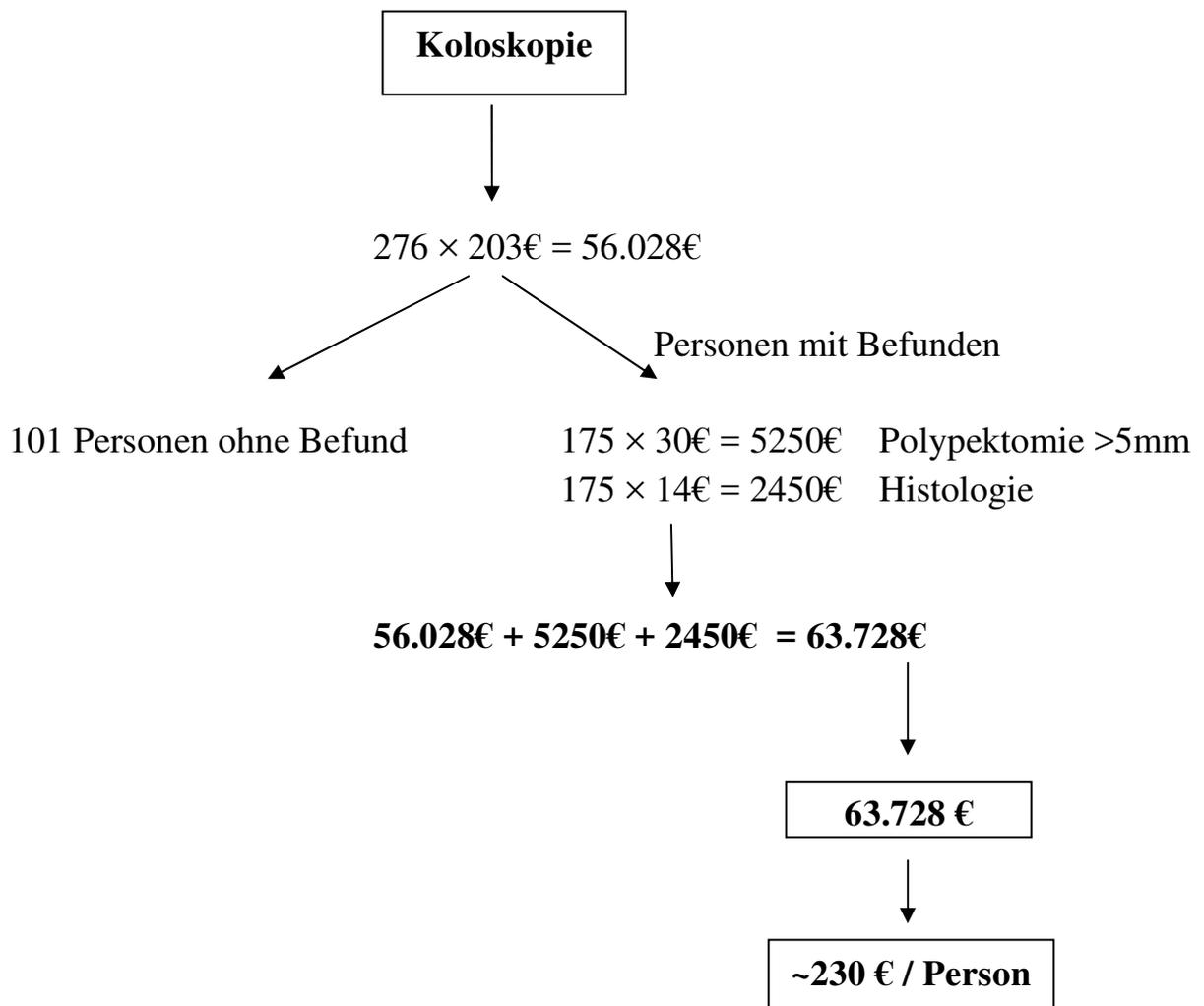


Abbildung 6 Kosten der Koloskopie bei 276 Personen und pro Person ohne Befund und mit Befund

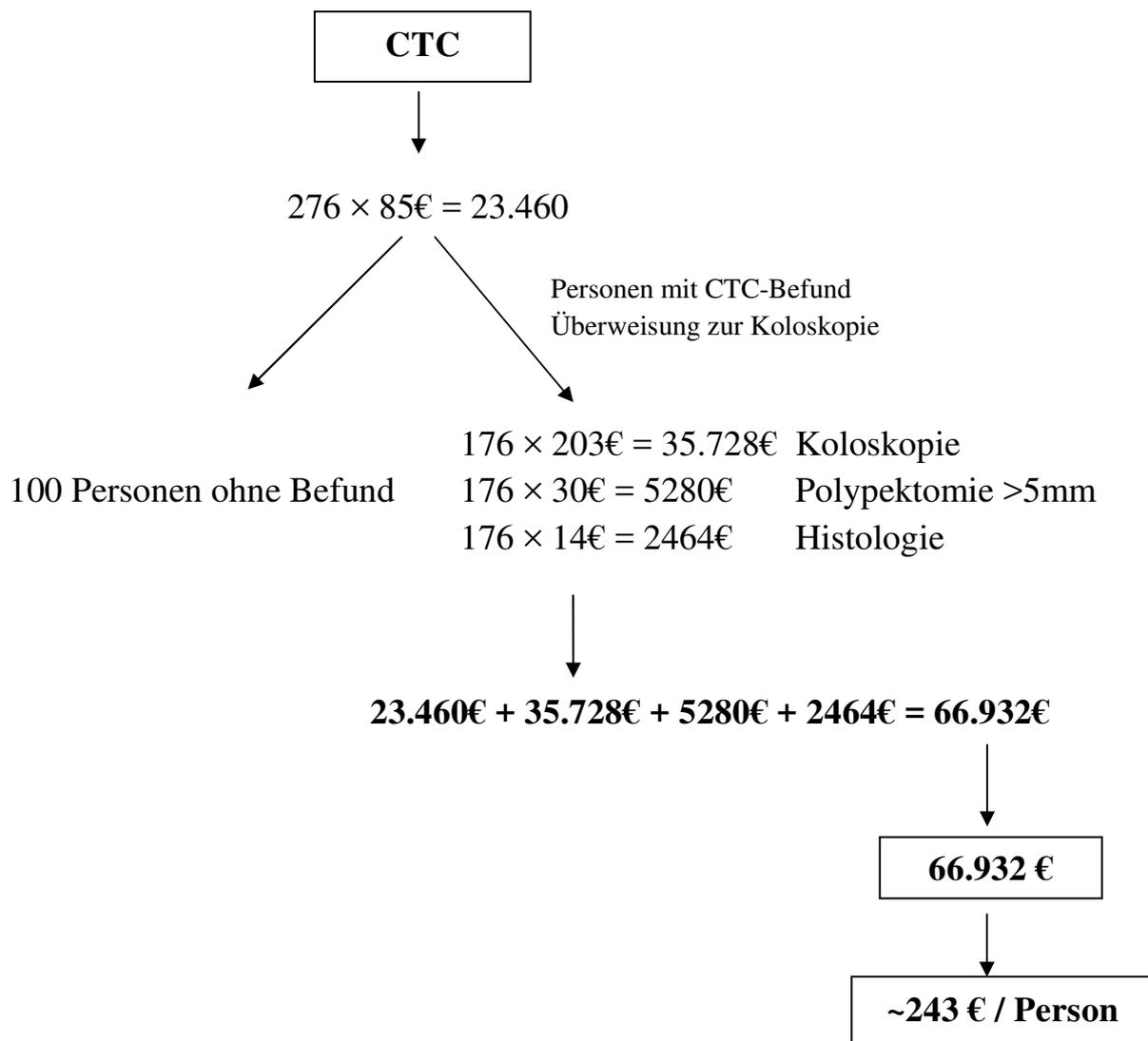


Abbildung 7 Kosten der CTC bei 276 Personen und pro Person mit Überweisung aller Personen mit irgendeinem CTC-Befund zur Koloskopie

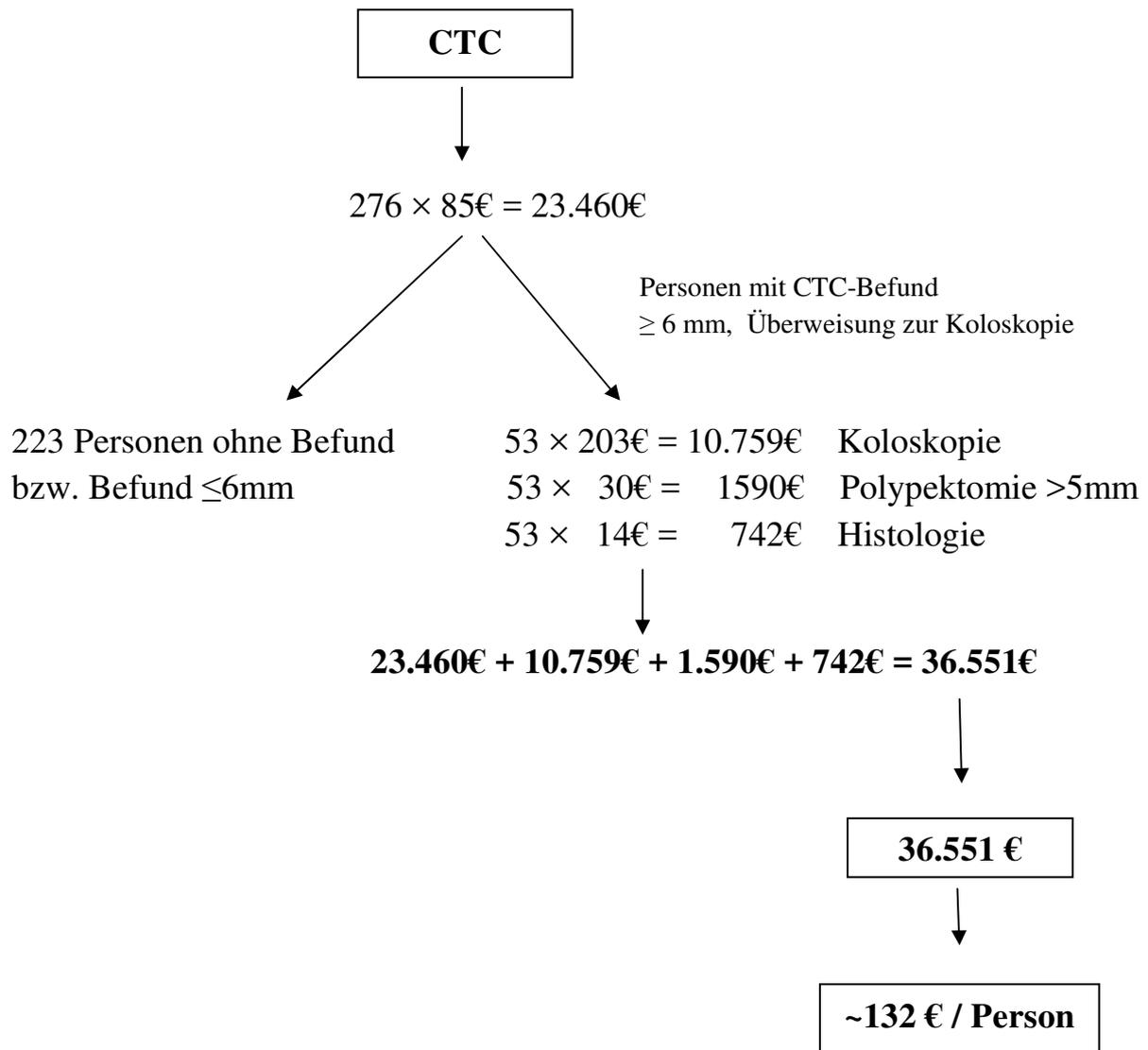


Abbildung 8 Kosten der CTC bei 276 Personen und pro Person mit Überweisung aller Personen mit CTC-Befund $\geq 6\text{mm}$ zur Koloskopie

4.6 Ergebnisse der Fragebögen

4.6.1 Evaluation der Vorbereitungsmaßnahmen

83,4% (N=256) der untersuchten Teilnehmer (112 Frauen, 144 Männer) gaben am Ende des Untersuchungstages den Fragebogen (9.1. Anhang) ab. 139 Fragebögen lagen uns komplett ausgefüllt vor (Tab. 10). Bei 117 Fragebögen wurden ein oder mehr Fragen nicht beantwortet, wobei Personen ohne Sedierung während der optischen Koloskopie die Frage 3.2 (War die Schmerzmittelgabe ausreichend?) nicht beantworteten.

	Gesamt	Männer	Frauen
N	256	144	112
Alter	60.2 +/- 6.6 Jahre	60.8 +/- 6.8	59.3 +/- 6.3
Median	60.0	60.5	58.0
Bandbreite	50-81	50-78	50-81
Sedierung N (%)	135 (52.7)	53 (36.8)	82 (73.2)
Fragebogen			
Komplett ausgefüllt	139		
Inkomplett ausgefüllt	117		

Tabelle 10 Teilnehmerkollektiv Fragebogen

Ein wichtiger Aspekt bei der Akzeptanz der Darmkrebsvorsorge ist die Belastung durch die Vorbereitung, also der Abführmaßnahmen. Die Vorbereitungsmaßnahmen, bestehend aus Bisacodyl Tabletten und Polyethylenglykol-Trinklösung, wurde von keinem Teilnehmer als „unerträglich“ empfunden. Insgesamt fanden 119 (46,9%) Personen die Abführmaßnahmen leicht bzw. gering belastend. Von diesen 119 Personen beurteilten sogar 30 (11,8%) Teilnehmer die Vorbereitungsmaßnahmen als „gar nicht belastend“. Fast ebenso viele Personen (N=118; 46,5%) stufen die Vorbereitung als mittelgradig belastend ein. Für 6,7% (N=17) der Befragten war die Vorbereitung stark belastend. Es konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich Geschlechtes und Alter herausgearbeitet werden (Tab. 11, Abb. 9).

	Beurteilung	Wenig belastend	Mittelgradig belastend	Stark belastend	
	Anzahl	N (%)	N (%)	N (%)	p
Geschlecht ♂ ♀	Männer	70 (27,6)	68 (26,8)	4 (1,6)	0,0675
	Frauen	49 (19,3)	50 (19,7)	13 (5,1)	
Alter	≤ 60 Jahre	62 (24,4)	57 (22,5)	10 (3,9)	0,6049
	> 60 Jahre	57 (22,4)	61 (24)	7 (2,8)	

Tabelle 11 Belastung der Vorbereitung abhängig von Geschlecht und Alter

Im Hinblick auf die Präferenz der Screeninguntersuchung konnten wir keinen signifikanten Unterschied im Zusammenhang mit der empfundenen Belastung der Darmvorbereitung feststellen. Tabelle 12 verdeutlicht die nahezu gleiche Verteilung zwischen den Koloskopie- und CTC-präferierenden Personen.

	Beurteilung	Wenig belastend	Mittelgradig belastend	Stark belastend	
	Anzahl	N (%)	N (%)	N (%)	p
Präferenz	Keine Präferenz	26 (10,2)	28 (11,0)	2 (0,8)	0,5996
	Koloskopie (OC)	43 (16,9)	40 (15,8)	6 (2,4)	
	CTC	50 (19,7)	50 (19,7)	9 (3,5)	

Tabelle 12 Belastung der Vorbereitung abhängig von der Präferenz

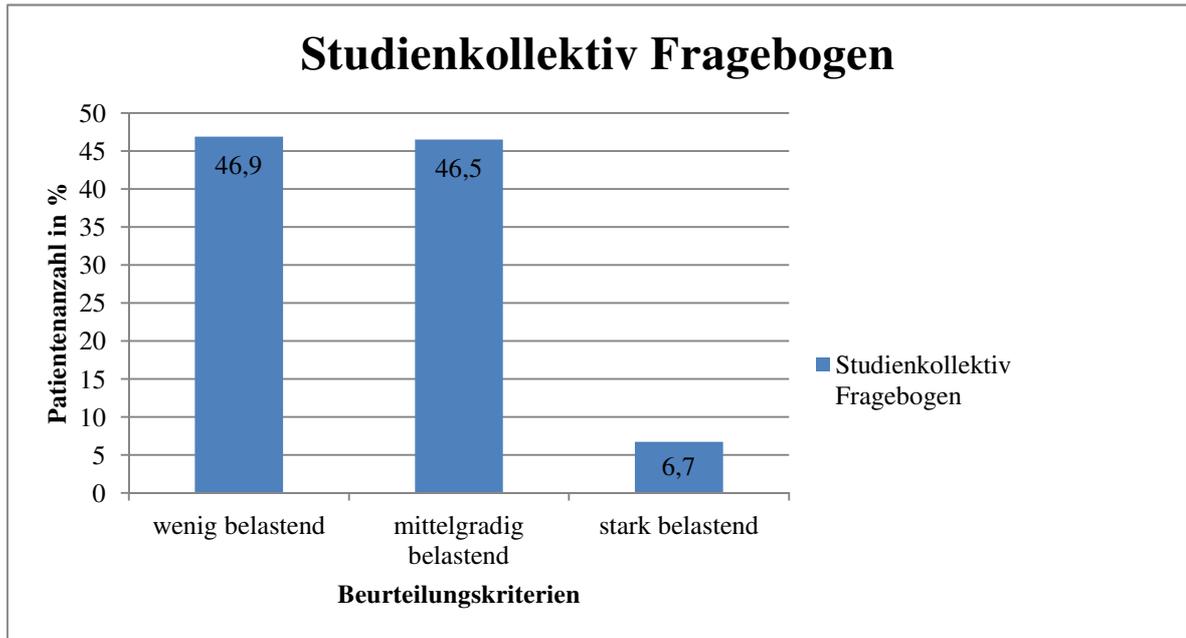


Abbildung 9 Belastung der Vorbereitung von 254 Individuen in Prozent

4.6.2 Evaluation der Beschwerden

In Tabelle 13 wurden die Fragen 1.2, 1.3, 2.1 und 3.1 (9.1. Anhang Fragebogen) bezogen auf CTC und Koloskopie dargestellt. Vor den jeweiligen Untersuchungen interessierte uns, wie die Teilnehmer die zu erwartenden Beschwerden während der CTC und der optischen Koloskopie einschätzten. Vor der CTC erwarteten 73,2% (N=186), dass diese Untersuchung mit leichten Beschwerden einhergeht. Dieser Meinung waren nur 37,3% (N=94) der Personen vor der Koloskopie. Mittelgradige Beschwerden vermuteten vor der CTC 26% (N=66), aber 56,8% (N=143) der Befragten vor der Koloskopie. Nur 0,8% der interviewten Personen rechneten während der CTC Untersuchung mit starken Schmerzen. Dies glaubten 6% (N=15) der Befragten vor der Koloskopie. Hierbei ließ sich ein signifikanter Unterschied feststellen (Tab. 13, Abb. 10).

Gegenstand der nächsten Frage waren die tatsächlich empfundenen Schmerzen während der CTC und der Koloskopie.

Wenig belastend empfanden 113 (46,7%) Personen die Luft- bzw. CO₂ Füllung des Darmes während der CTC und 166 (72,2%) Personen die Koloskopie. Jedoch bewerteten 43,8% (N=106) der Befragten die CTC als mittelgradig belastend. Die Koloskopie wurde dagegen nur von 22,2% (N=51) als mittelmäßig schmerzhaft empfunden.

Im Gegensatz zu den zwei Personen, die während der CTC mit starken Beschwerden kalkultierten, waren es tatsächlich 23 (9,5%) Personen. 5,7% (N=13) der Teilnehmer hatten starke Schmerzen während der Koloskopie, dies spiegelt die Annahme vor dieser Untersuchung (Tab. 13, Abb. 10) wider.

	Beurteilung	Leichte Beschwerden	Mittelgradige Beschwerden	Starke Beschwerden	P
	Anzahl	N (%)	N(%)	N(%)	
Erwartete Beschwerden während der Untersuchung	CTC	186 (73,2)	66 (26)	2(0,8)	<,0001
	Koloskopie (OC)	94 (37,3)	143 (56,8)	15 (6)	
Empfundene Beschwerden während der Untersuchung	CTC: Luftfüllung des Darmes?	113 (46,7)	106 (43,8)	23 (9,5)	0,5160
	Koloskopie (OC): Schmerzen während der Untersuchung?	166 (72,2)	51 (22,2)	13 (5,7)	

Tabelle 13 Beurteilung der zu erwartenden Beschwerden und tatsächlichen Beschwerden

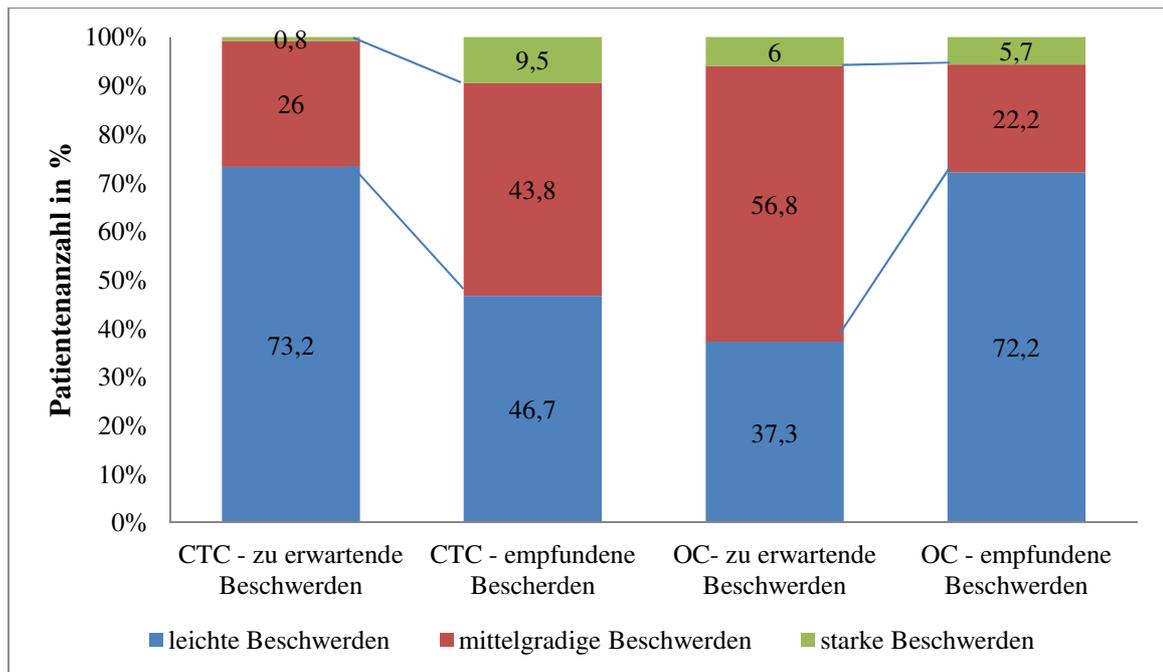


Abbildung 10 Beurteilung der zu erwartenden und empfundenen Beschwerden während der CTC und Koloskopie (OC)

In den Tabellen 14 und 15 wird die Auswirkung der Sedierung auf das Beurteilungsverhalten der Teilnehmer hin untersucht. Von den 256 Personen erhielten 135 (52,7%) eine Sedierung für die Darmspiegelung (Tab. 10). So gaben in der Gruppe mit Sedierung 97 Personen leichte Beschwerden (Tab 15) während der OC an und im Vergleich mit der Gruppe ohne Sedierung waren es 68 Personen (Tab 14).

Beurteilung	Ohne Sedierung			p
	Leichte Beschwerden	Mittelgradige Beschwerden	Starke Beschwerden	
Anzahl	N (%)	N (%)	N (%)	
CTC: Belastung der Darmluftfüllung	62 (53,5)	47 (40,5)	7 (6,0)	0,0051
Koloskopie (OC): Schmerzen während der Untersuchung	68 (58,6)	43 (37,1)	5 (4,3)	

Tabelle 14 Beurteilung der tatsächlichen Beschwerden der Personen ohne Sedierung

Beurteilung	Mit Sedierung			p
	Leichte Beschwerden	Mittelgradige Beschwerden	Starke Beschwerden	
Anzahl	N (%)	N (%)	N (%)	
CTC: Belastung der Darmluftfüllung	48 (42,5)	50 (44,3)	15 (13,3)	0,8424
Koloskopie (OC): Schmerzen während der Untersuchung	97 (85,8)	8 (7,1)	8 (7,1)	

Tabelle 15 Beurteilung der tatsächlichen Beschwerden der Personen mit Sedierung

4.6.3 Evaluation der Untersuchungszeit und des Gesamteindruckes

Die Untersuchungszeit sowohl der optischen als auch der virtuellen Koloskopie wurden von 78,2% (N=172, CTC) und 60,5% (N=133, OC) als kurz beurteilt (Tab. 16).

Insgesamt kann ein positiver Gesamteindruck sowohl für die CTC als auch für die Koloskopie festgestellt werden (CTC: N=146, 63,5%; OC: N=149, 64,8%) (Tab. 17). Bei der Beurteilung des Gesamteindruckes mit Unterscheidung in zwei Kategorien: ohne und mit Sedierung ist ein geringfügig höherer Anteil der Personen ohne Sedierung für einen positiven Gesamteindruck der CTC (67,2%) und umgekehrt verhält es sich bei den Personen mit Sedierung für die Koloskopie (78,1%) (Tab. 18).

Beurteilung	Kurz	Mittel	Lang	
Anzahl	N (%)	N (%)	N (%)	p
Untersuchungszeit				
CTC	172 (78,2)	45 (20,5)	3 (1,4)	<,0001
Koloskopie	133 (60,5)	74 (33,6)	13 (5,9)	

Tabelle 16 Beurteilung der Untersuchungszeit

Beurteilung	Angenehm	Mittel	Unangenehm	
Anzahl	N (%)	N (%)	N (%)	p
Gesamteindruck CTC	146 (63,5)	76(33,1)	8 (3,5)	0,003
Koloskopie	149 (64,8)	73 (31,7)	8 (3,5)	

Tabelle 17 Beurteilung des Gesamteindruckes von CTC und Koloskopie

Gesamteindruck								
	Koloskopie ohne Sedierung				Koloskopie mit Sedierung			
	Angenehm	Mittel	Unangenehm		Angenehm	Mittel	Unangenehm	
Anzahl	N (%)	N (%)	N (%)	p	N (%)	N (%)	N (%)	p
CTC	78 (67,2)	33 (28,5)	5 (4,3)	<0,0001	68 (59,7)	43 (37,7)	3 (2,6)	0,22
Koloskopie	60 (51,7)	52 (44,8)	4 (3,5)		89 (78,1)	21 (18,4)	4 (3,5)	

Tabelle 18 Beurteilung des Gesamteindruckes in Abhängigkeit der Sedierung während der Koloskopie

4.6.4 Evaluation der Präferenz

Abschließend konnten die Personen eine Präferenz bezüglich Koloskopie (OC) oder CT-Colonographie (CTC) abgeben.

Im Falle von notwendigen Folgeuntersuchungen würden sich insgesamt 42,6% (109/256) der Befragten für die CT-Colonographie (CTC) entscheiden. 34,8% (89/256) der untersuchten Personen würden die Koloskopie wählen. Keine Präferenz in Bezug auf Koloskopie versus CT-Colonographie (CTC) gaben 22,7% (58/256) der Personen an (Abb. 11). Im Hinblick auf das Personenalter und Geschlecht konnte kein Zusammenhang mit der Wahl des Untersuchungsverfahrens gesehen werden. Ebenso hatte das Vorhandensein einer Sedierung während der Koloskopie keinen Einfluss auf die Angabe der Präferenz für Koloskopie versus CTC (Tab. 19, Abb. 12).

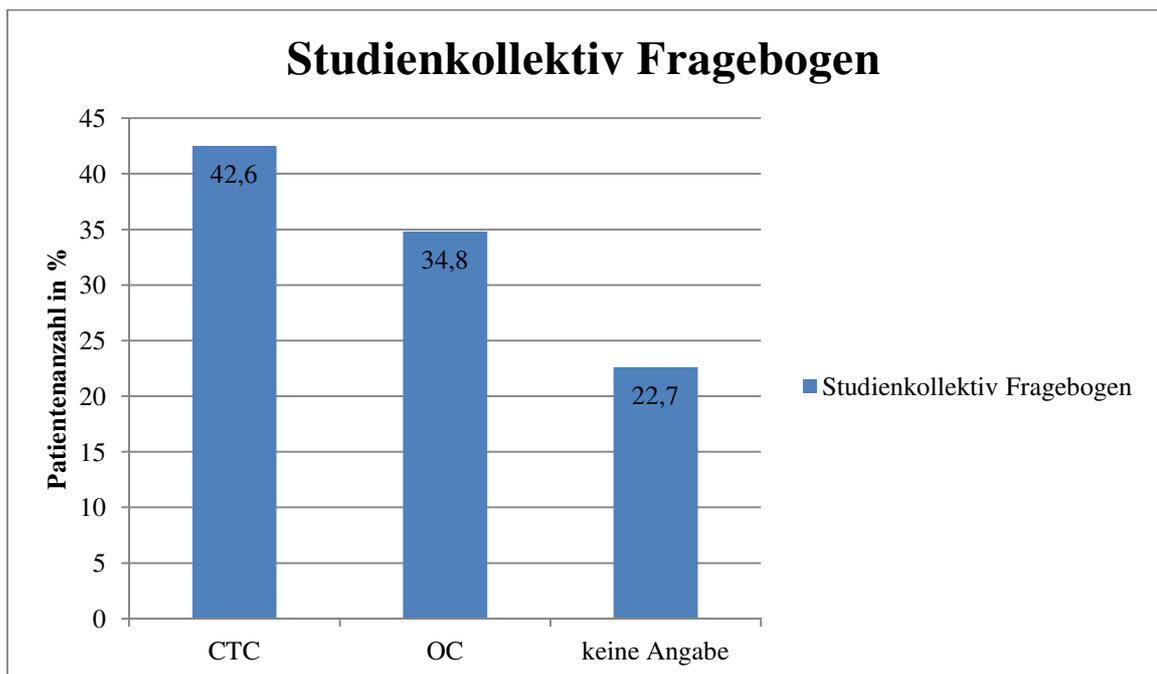


Abbildung 11 Prozentuale Verteilung der Präferenzen des Fragebogenkollektivs

Präferenz	Ohne Sedierung	Mit Sedierung	
Anzahl	N (%)	N (%)	p
CTC	56 (46,3)	53 (39,3)	0,085
Koloskopie	45 (37,2)	44 (32,6)	
Keine Angabe	20 (16,5)	38 (28,2)	

Tabelle 19 Wahl der Präferenz des Fragebogenkollektivs in Abhängigkeit der Sedierung während der Koloskopie

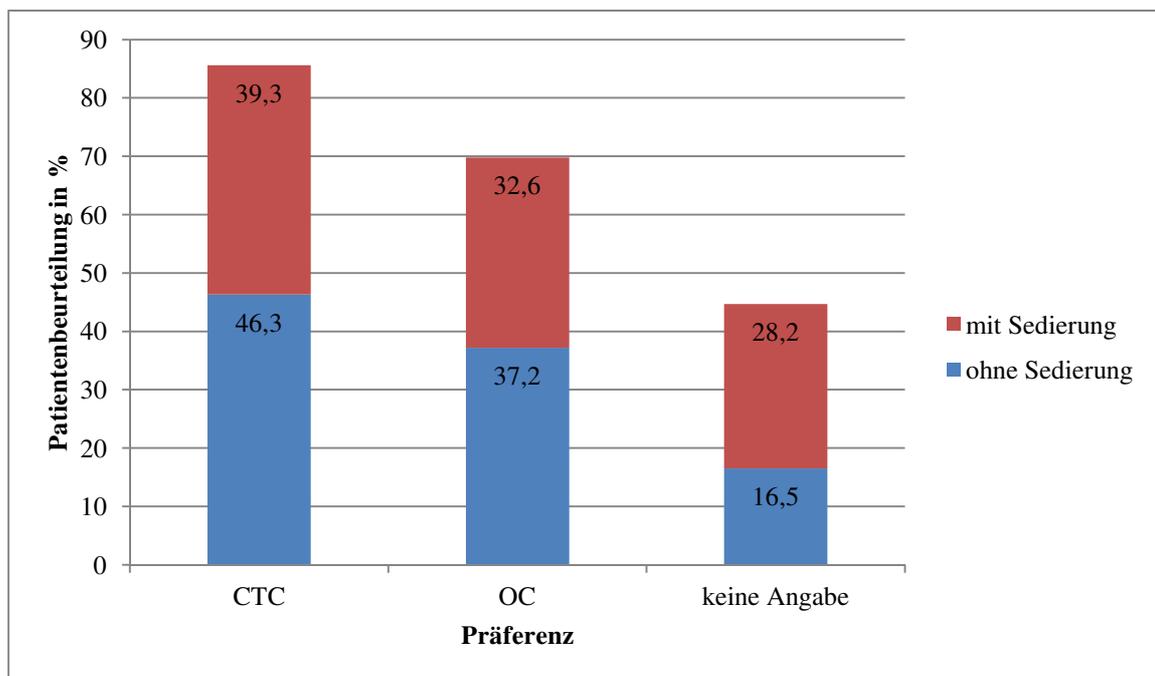


Abbildung 12 Wahl der Präferenz in Abhängigkeit der Sedierung während der Koloskopie (OC)

5 Diskussion

Die Bedeutung eines gezielten und in der Bevölkerung akzeptierten Screeningprogramms zur Früherkennung kolorektaler Karzinome bzw. deren Vorstufen begründet sich in der hohen Inzidenz kolorektaler Neubildungen und der Tatsache, dass diese aus gutartigen Vorstufen entstehen [Winawer S 1993]. Zudem lässt sich die Morbidität und Mortalität des Kolonkarzinoms durch gezielte Diagnostik und Entfernung von Vorläuferläsionen senken [Mandel JS 1993, Müller AD 1995].

Derzeit etablierte Screeningtests in Deutschland zeigen einerseits zu geringe Sensitivitäten (z.B. FOBT) im Hinblick auf Detektion relevanter kolorektaler Läsionen [Smith A 2006] bzw. andererseits eine verminderte Akzeptanz in der Bevölkerung (z.B. Koloskopie) [ZI Projekt wissenschaftliche Begleitung von Früherkennungskoloskopien in D, 8. Jahresbericht].

Zu den Herausforderungen der Kolonkarzinomfrüherkennung zählen die Steigerung der Teilnehmerate, Alternativuntersuchungen für Ablehner der Koloskopie und Kosteneffizienz.

Um dies zu ermöglichen, werden zahlreiche neue Screeningverfahren, wie z.B. die Kapselendoskopie, immunologische und genetische Stuhltests sowie Blutuntersuchungen und nicht zuletzt die radiologischen Verfahren der CT- bzw. MR-Colonographie auf ihre Effektivität hinsichtlich der Entdeckung relevanter Läsionen untersucht.

Die hier dargestellten Ergebnisse erbrachten für die CTC ähnlich gute Sensitivitäten beim Auffinden von Adenomen ≥ 6 mm, sowie fortgeschrittener Neoplasien wie die der Koloskopie. Zudem konnte gezeigt werden, dass die CTC als Voruntersuchung zur Koloskopie die NNS senken kann. Die Teilnehmer unseres Studienkollektivs beurteilten die Koloskopie sowie die CTC zu fast gleichen Teilen als positiv, wobei sich etwas mehr Personen für die CTC als Screeninguntersuchung aussprechen würden.

5.1 Koloskopie

Die Koloskopie gehört seit dem Jahre 2002 zum Darmkrebsvorsorgeprogramm in Deutschland. Mehrere Studien zeigten, dass die Koloskopie aufgrund der Adenomentfernung zu einer Senkung der Inzidenz und Mortalität kolorektaler Karzinome führt [Winawer SJ 1993, Mandel JS 1993, Müller AD 1995, Zauber AG 2012]. Die Sensitivität der Koloskopie ist im Vergleich zu anderen Screeningmethoden, z.B. Sigmoidoskopie, höher [Liebermann DA 2001]. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen eine Sensitivität für alle Adenomgrößen von 97% und 100% für Adenome ≥ 6 mm, ≥ 10 mm und fortgeschrittene Neoplasien. Somit stellt die Koloskopie in unserer Arbeit das effektivste Verfahren bezüglich Sensitivität und Spezifität für die Detektion von Adenomen aller Größen und fortgeschrittene Neoplasien dar. Die Teilnehmerbefragung ergab ein positives Gesamtergebnis von 64,8% für die Koloskopie und 34,8% der Befragten würden sich wieder für eine Koloskopie entscheiden. In unserem Studienkollektiv erhielten 53,6% (148/276) eine Sedierung für die koloskopische Untersuchung. Im Rahmen der Darmkrebsvorsorge erhielten 92,85% der Personen für eine komplette Kolonuntersuchung eine Sedierung bzw. Analgesie [KVB Koloskopie 2007].

5.2 FOBT

Der FOBT gehört neben der Anamnese und digital rektalen Untersuchung seit 1977 zum Darmkrebsvorsorgeprogramm in Deutschland [Eickhoff A 2003]. In einer Vielzahl von Studien wurde er auf seine Evidenz geprüft. Bei Anwendung des FOBT bei asymptomatischen Personen kann dieser Test zu einer Reduktion der Inzidenz und Mortalität des kolorektalen Karzinoms führen [Mandel JS 1993 und 2000, Hardcastle JD 1996, Kronborg O 1996, Kewenter J 1994].

Die in der Literatur beschriebene Sensitivität des FOBT weist eine hohe Varianz auf und liegt zwischen 35,6% [Liebermann DA 2001] und 80,8% (unhydrated) bzw. 92,2% (rehydrated) [Mandel JS 1993] bei gleichzeitig hoher Spezifität (96-98%) [Mandel JS 1993]. Unsere Ergebnisse zeigen eine geringere Sensitivität von 20,2% bei ebenfalls

hoher Spezifität von 93,8% in Bezug auf Adenome aller Größen. Bei der Detektion von fortgeschrittenen Neoplasien erkannte der Test 5 von 24 Personen (Sensitivität 20,8%) bei einer Spezifität von 89,7%. Der Vorhersagewert für tatsächlich positive Testergebnisse (PPW) des FOBT in der Kategorie Adenome $\geq 6\text{mm}$ und $\geq 10\text{mm}$ liegt bei 22,6% (7/31 Personen) bzw. 16,1% (5/31 Personen). Tatsächlich negative Befunde erkennt dieser Test in der Adenomgruppe $\geq 6\text{mm}$ und $\geq 10\text{mm}$ bei 86,5% bzw. 93,5%. Das bedeutet, dass der FOBT als alleiniges Screeningverfahren eine Vielzahl von relevanten Adenombefunden übersieht. Die Kombination des FOBT mit der CTC erbrachte keine deutliche Steigerung der Sensitivität gegenüber dem Einzelverfahren CTC.

5.3 Sigmoidoskopie

Bei Ablehnung bzw. Kontraindikation gegen eine komplette Darmreinigung und/oder Koloskopie kann eine Sigmoidoskopie angeboten werden. Nachteil dieser Untersuchung ist die fehlende Beurteilbarkeit des Kolons proximal der linken Flexur. Positive Sigmoidoskopiefunde werden zur Koloskopie überwiesen, da in diesen Fällen das Risiko proximal gelegener fortgeschrittener Neoplasien erhöht ist [Liebermann DA 2000]. Die Sigmoidoskopie als Einzelverfahren entdeckt ca. 70% der Personen mit Adenomen [Liebermann DA 2001]. Bei der Detektion von Adenomen aller Größen erreicht die flexible Sigmoidoskopie in unserer Arbeit ebenso eine Sensitivität von 70,7%, zudem erkennt sie 79,2% (19/24) der Personen mit fortgeschrittenen Neoplasien. 24% der Teilnehmer mit fortgeschrittenen Neoplasien und rund die Hälfte der Personen mit proximal fortgeschrittenen Neoplasien werden laut den Ergebnissen von Liebermann et al. und Imperiale et al. [Liebermann DA 2001, Imperiale TF 2000] von der Sigmoidoskopie nicht erfasst. Gemäß unseren Daten werden 20,2% mit fortgeschrittenen Neoplasien nicht diagnostiziert. Während Lieberman et al. [2001] mit der Kombination von Sigmoidoskopie und FOBT eine Steigerung der Detektion von Personen mit fortgeschrittenen Adenomen von 70,3% auf 75,8% feststellten, konnten wir in unserer Arbeit diese Erhöhung nicht beobachten. In unserer Studie wurden die Sigmoidoskopieresultate von den Ergebnissen der kompletten Koloskopie abgeleitet, daher sind die guten Sensitivitäten der Sigmoidoskopie vermutlich auf die komplette

Darmreinigung und Sedierung im Rahmen der Darmspiegelung zurückzuführen, welche im Normalfall für diese Untersuchung nicht erfolgen würden. Die Sigmoidoskopie als Einzeluntersuchung kann zur Darmkrebsvorsorge nur eingeschränkt empfohlen werden, da rund 20-25% der Personen mit relevanten Befunden nicht erkannt werden.

5.4 Kombination CTC und Sigmoidoskopie

Bei der Verknüpfung von CTC und Sigmoidoskopie lässt sich eine Sensitivitätssteigerung für Individuen mit Adenomen aller Größen auf 93,9% im Vergleich zur CTC (83,8%) und Sigmoidoskopie (70,7%) allein erkennen. Die Sigmoidoskopie erkannte bei zehn Teilnehmern Adenome ≤ 6 mm, die die CTC nicht diagnostizierte. Im Falle einer Kontraindikation und/oder Ablehnung einer Koloskopie könnte theoretisch die Sigmoidoskopie in Kombination mit der CTC angeboten werden. Auch könnte die Untersuchung mit Hilfe der CTC bei negativem Sigmoidoskopiebefund bzw. bei rectosigmoidalen Läsionen ≤ 6 mm hinzugezogen werden. Bei positivem CTC-Befund des proximalen Kolons würde dann in Abhängigkeit des Befundes eine Überweisung zur Koloskopie oder eine Kontrolluntersuchung mit Hilfe der CTC zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen. Auch konnte durch die Kombination eine Erhöhung der Detektionsrate von Personen mit Adenomen nicht für Adenome ≥ 10 mm oder fortgeschrittene Neoplasien beobachtet werden. Hier dominiert die Sensitivität der CTC mit 95,2% und 100%.

5.5 CTC

Ein erfolgversprechendes Untersuchungsverfahren zur Detektion kolorektaler Läsionen stellt die CTC dar. Dieses Verfahren konnte in mehreren Studien Sensitivitäten von ca. 90% beim Auffinden von Polypen ≥ 9 mm und fortgeschrittenen Neoplasien erreichen [Iannaccone R 2003, Pickhardt PJ 2003, Johnson CD 2008]. Bei unseren Studienteilnehmern erreichte die CTC fast ebenso gute Sensitivitäten in den Gruppen der Personen mit Adenomen ≥ 6 mm und ≥ 10 mm, dies sind 92,5% (N=37/40) und 95,2% (N=20/21), vergleichsweise zum Goldstandard Koloskopie (jeweils 100%). Alle

Personen mit fortgeschrittenen Adenomen (N=24/24, 100%) wurden sowohl von der Koloskopie als auch von der CTC erkannt. Etwas schwächer ist die CTC-Detektionsrate von kleinen Polypen $\leq 6\text{mm}$ (83,8%). Diese CTC-Ergebnisse sind zum Teil höher im Vergleich zu anderen Studien [Kim DH 2007, Pickhardt PJ 2003, Macari M 2002]. Unsere guten Resultate der CT-Colonographie sind auf die Verwendung eines modernen 64-Zeilen-CT-Scanners, mit einer Kollimation von 0,6mm und der 3-D-Bildnachverarbeitung zurückzuführen, während in oben genannten Studien 4-, 8- bzw. 16-Zeilen-CT-Scanner zur Anwendung kamen [Pickhardt PJ 2003, Kim DH 2007, Johnson CD 2008]. Für eine hohe Polypendetektionsrate ist ebenso die Erfahrung der befundenden Radiologen [Macari M 2002, Spinzi G 2001] bedeutend. In unserer Studie wurden die CTC-Resultate einer 3D-Workstation zugeleitet und von einem erfahrenen Radiologen evaluiert, der schon mehr als 300 CTC-Untersuchungen interpretiert hatte. Eine hohe diagnostische Genauigkeit wird ebenfalls durch eine sorgfältige Darmvorbereitung erreicht [Macari M 2001, Lefere P 2004]. In der hier vorliegenden Arbeit wurden die Teilnehmer mit Natriummonophosphat, Bisacodyl und der Polyethylenglykol-Trinklösung vorbereitet, hinzu kam ein jodhaltiges Kontrastmittel, um Stuhlreste zu markieren („fecal tagging“). Das Ziel ist die Markierung von Stuhl bzw. Stuhlresten im Darm, um somit die für viele Personen oftmals als unangenehm und belastend empfundene Darmreinigung zu reduzieren bzw. weitgehend darauf verzichten zu können [Lefere P 2004, Callstrom MR 2001].

5.6 Komplikationsrate

Die im Vergleich zur Koloskopie geringere Komplikationsrate der CTC und die kürzere Untersuchungszeit meist ohne erforderliche Sedierung spricht für einen Einsatz der CTC [Kim DH 2007, Johnson CD 2008]. Komplikationen während der Koloskopie, wie beispielweise Darmperforationen oder kardiovaskuläre Ereignisse, traten in unserer Studienpopulation nicht auf. Dennoch besteht bei endoskopischen Untersuchungen des Darmes ein erhöhtes Risiko für Blutungen (1,3‰), kardiovaskuläre Zwischenfälle (0,4‰) und Perforationen (0,2‰) [ZI Projekt wissenschaftliche Begleitung von Früherkennungskoloskopien in Deutschland, 8. Jahresbericht]. Dieses Risiko kann durch

den Einsatz mittels CTC gesenkt werden. Im Gegensatz zu den Vorteilen der CTC steht die Strahlenbelastung für die Teilnehmer. Diese kann aber durch die Verwendung von Dosisreduktionsprotokollen gesenkt werden [Graser A 2006].

5.7 Koloskopieüberweisungsrate und NNS

Aufgrund der hohen Detektionsrate der CTC für mittlere und große Adenome befürworten in den USA Kim et al. und Pickhardt et al. den Einsatz der CTC als Screeningmethode alternativ zum Goldstandard Koloskopie bzw. als Filter für anschließende therapeutische Koloskopien [Kim DH 2007, Pickhardt PJ 2003]. Dabei könnte die CTC als Vorscreening der Koloskopie dienen. Im Hinblick auf die NNS (number needed to screen) zur Identifizierung der Individuen mit fortgeschrittenen Neoplasien errechneten wir die Koloskopieüberweisungsrate aufgrund positiver Screeningergebnisse aus FOBT, Sigmoidoskopie und CTC (siehe Tabelle 8). Wie aus Tabelle 8 zu entnehmen ist, könnte die NNS 7,3 erreicht werden, wenn nur die Personen mit positivem CTC-Befund zur therapeutischen Koloskopie überwiesen werden im Vergleich zur NNS 11,5 bei Koloskopie des gesamten Kollektivs. Eine weitere Senkung der NNS auf 2,4 kann erreicht werden, wenn jene Personen mit einer Läsion ≥ 6 mm in der CTC zur Koloskopie überwiesen werden. Dabei werden 91,7% der Personen mit fortgeschrittenen Neoplasien identifiziert.

5.8 risikoadaptiertes Procedere und Risiko-Index

In der Literatur wird über den Umgang mit kleinen (≤ 6 mm) und mittleren ($\geq 6 - \leq 10$ mm) Polypen kontrovers diskutiert. Das „American College of Radiology Colon Cancer Committee“ empfiehlt bei Personen mit mittelgroßen Läsionen und weniger als drei Polypen eine Kontrolle in drei Jahren bzw. eine Koloskopie durchzuführen [Zalis ME 2005].

Eine Überweisung zur Koloskopie wird bei großen Polypen (≥ 10 mm) bzw. bei mehr als drei Polypen mittlerer Größe empfohlen [Zalis ME 2005]. Histologische Untersuchungen zeigen, dass bei 10% der mittleren Polypen (6-9mm) fortgeschrittene adenomatöse

Veränderungen vorlagen, jedoch wurde dieser Befund nur bei ca. 2% der kleinen Polypen ($\leq 4\text{mm}$) gestellt [Butterly LF 2006]. Daher lässt sich die Bedeutung der mittleren Polypengrößen ableiten. Folgt man der Empfehlung von Zalis et al. und überweist Personen mit Läsionen $\geq 10\text{mm}$ oder ≥ 3 Läsionen $\geq 6\text{mm}$ zur Koloskopie, so sinkt zwar die NNS auf 1,3, gleichzeitig werden aber vier Personen mit fortgeschrittenen Neoplasien übersehen ($N=20/24$, 83,3%). Die Integration von Läsionen $\geq 6\text{mm}$ im CTC und anschließender Koloskopie diagnostiziert 22/24 (91,7%) der Personen mit fortgeschrittenen Neoplasien. In gleicher Weise verhält sich die Detektionsrate, wenn nur Personen mit Läsionen $\geq 10\text{mm}$ oder $\leq 10\text{mm}$, aber mit positivem Risiko-Index koloskopiert werden. Vieles spricht daher dafür, bei Anwendung der CTC eine therapeutische Koloskopie bei Befunden $\geq 6\text{mm}$ zu empfehlen.

Der von Kolligs et al. entwickelte Risiko-Index zur Identifikation von Polypen $\leq 10\text{mm}$ mit fortgeschrittener Histologie gestattet ein risikoadaptiertes Vorgehen bei positiven CTC- bzw. Kapselendoskopieergebnissen [Kolligs FT 2012]. Mithilfe des Risiko-Index können einerseits Kosten gesenkt und andererseits die Patientencompliance gesteigert werden [Kolligs FT 2012]. Übertragen auf unser Studienkollektiv mit 276 Teilnehmern zeigt der Risiko-Index eine hohe Trennschärfe beim Auffinden von fortgeschrittenen Neoplasien an. Allerdings ergibt sich kein Unterschied in Bezug auf die NNS zwischen dem Vorgehen alle Personen mit CTC-Befunden $\geq 6\text{mm}$ im Vergleich zu Läsionen $\geq 10\text{mm}$ bzw. $\leq 10\text{mm}$ mit positivem Risiko-Index koloskopisch zu untersuchen. Der Risiko-Index kann helfen, Personen nach bildgebender Diagnostik in Niedrig- oder Hochrisikogruppen einzuteilen. Daraus ergibt sich die für den Teilnehmer entsprechende Weiterbehandlung [Kolligs FT 2012].

5.9 Untersuchungskosten

Ein weiterer wichtiger Punkt bei der Durchführung von Früherkennungsuntersuchungen ist die Frage nach den Kosten für die jeweiligen Maßnahmen. In einer Reihe von Studien wurden verschiedene Screeningmethoden auf ihre Wirtschaftlichkeit hin überprüft. Die Kosteneffektivitätsanalysen wurden anhand einer hypothetischen Kohorte von 100.000 Personen ab dem 50. Lebensjahr und mithilfe des Markov Models berechnet [Pickhardt

PJ 2007, Sonnenberg A 2000, Frazier AL 2000, Vijan S 2007]. Bezugnehmend auf die gewonnenen Lebensjahre zeigen einige Studien, dass Screeningverfahren kosteneffektiv sind im Vergleich mit keinem Screening [Pickhardt PJ 2007, Landsdorp-Vogelaar I 2009, Vijan S 2007]. Besondere Beachtung erlangt dabei der Vergleich zwischen optischer Koloskopie und CT-Colonographie. Landsdorp-Vogelaar et al. publizierten 2009 eine Studie, in der gezeigt wurde, dass die CTC eine kosteneffektivere Alternative zur Darmkrebsvorsorge darstellen kann. Unter der Voraussetzung, dass sie alle fünf Jahre durchgeführt wird und Läsionen ≥ 6 mm zur diagnostischen Folgeuntersuchung überwiesen werden. Um eine Kostenreduktion der CTC zu erreichen, sind moderne technische Datenverarbeitungsprogramme erforderlich [Landsdorp-Vogelaar I 2009]. Andere Studiengruppen berechnen ähnliche Kosteneinsparungen für die CTC, jedoch mit unterschiedlichen Untersuchungsintervallen für die CTC bei Koloskopie im Intervall von zehn Jahren. Ebenfalls wird die Koloskopieüberweisungsrate, abhängig von detektierten Polypen, ungleich gehandhabt. Diese Studien zeigen, dass die CTC zwischen 46 und 75% von dem kostet, was die Koloskopie alle zehn Jahre kostet [Pickhardt PJ 2007, Vijan S 2007, Ladabaum U 2004, Sonnenberg A 2000, Landsdorp-Vogelaar I 2009].

Anderen Studienergebnissen zufolge wird die Kostenberechnung als unsicher bezeichnet, da bei der CTC Begleitbefunde entdeckt werden können, die sich dann auf die Kosten auswirken können [Vijan S 2007]. Begleitbefunde, sog. „extracolonic findings“, werden im Rahmen einer virtuellen Colonographie bei ca. 33% bis 87% der Untersuchten diagnostiziert [Rajapaksa RC 2004, Yee J 2005, Johnson CD 2008, Gluecker TM 2003]. Die Befunde werden nach klinischer Relevanz eingeteilt, wobei das Vorhandensein von klinisch bedeutenden „extracolonic findings“ in 9% bis 12,5% der Fälle vorlag [Rajapaksa RC 2004, Yee J 2005, Johnson CD 2008, Gluecker TM 2003, Hara AK 2000]. An erster Stelle stehen Befunde der urogenitalen Organe (45%), gefolgt von Brustorganen (27%), Gastrointestinaltrakt (18%), des Gefäß- und muskuloskelettalen Systems (6%, 3%) [Johnson CD 2008]. Bisher ist der Umgang mit Begleitbefunden, einschließlich der Notwendigkeit von Folge- bzw. Kontrolluntersuchungen, im Hinblick auf Kosten und Nutzen unklar [Vijan S 2007].

Vijan et al. beschreiben die CTC als eine im Vergleich zur Koloskopie teure Untersuchungsmethode, welche aber durch höhere Genauigkeit und dreidimensionale

Bildverarbeitung im Intervall von fünf Jahren kosteneffektiv werden könnte [Vijan S 2007].

Für das deutsche System müsste die Kosteneffizienz der CTC noch geprüft werden.

Bezogen auf unser Studienkollektiv (N=276) ergaben sich Beispielrechnungen, die nur unter Beachtung der erstattungsfähigen Krankenkassenleistungen für die einmalige Untersuchung erstellt wurden. In unsere Berechnungen wurden keine Folge- bzw. Intervalluntersuchungen oder Lebenszeitkosten mit einbezogen. Des Weiteren liegt dieser Berechnung lediglich die kassenärztliche Gebühr für ein Abdomen-CT zugrunde. Die Kosten für eine CTC-Untersuchung wären sicherlich aufgrund von Zusatzkosten für Abführmaßnahmen/Kontrastmittel, Softwareprogrammen, Befunderausbildung etc. höher.

Somit ergaben sich Kosten von durchschnittlich rund 230,-€/Person für die optische Koloskopie inklusive Polypektomie und histologische Untersuchung von detektierten Läsionen. Dieser Untersuchungsbetrag erhöhte sich auf rund 243,-€/Person, wenn alle 276 Personen zunächst einer CT-Colonographie unterzogen werden und anschließend die Personen mit auffälligem CTC-Befund zur Koloskopie mit Polypektomie und Histologie überwiesen werden. Andererseits reduzieren sich die Untersuchungskosten auf rund 132,-€/Person, wenn nur die Personen mit einem CTC-Befund ≥ 6 mm koloskopisch untersucht werden. Der Kostenvergleich zwischen der Koloskopie und der CTC mit Überweisungsrate der Personen mit Läsionen ≥ 6 mm ergibt eine Reduktion der Kosten von rund 43%. Die Wirtschaftlichkeit der Kombination von CTC und Koloskopie stellt einen Vorteil für eine Screeningmethode in der Kolonkarzinomprävention dar. Allerdings sollten genauere Untersuchungen zur Kosteneffektivität der CTC im Vergleich zu Koloskopie unter Beachtung von Screeningintervallen und gewonnenen Lebensjahren in einer größeren Population erfolgen.

5.10 Teilnehmerakzeptanz/Compliance

Sensitive und kostengünstige Vorsorgeuntersuchungen sind nur dann sinnvoll, wenn sie von einer breiten Masse der Bevölkerung in Anspruch genommen werden. Entgegen allen Erwartungen bleibt aber die Inanspruchnahme der berechtigten Personen >55 Jahren

zur Vorsorgekoloskopie zurück [ZI Projekt wissenschaftliche Begleitung von Früherkennungskoloskopien in D, 8. Jahresbericht]. Die Gründe für die schwache Teilnahme an der Darmkrebsvorsorge scheinen vielfältig zu sein. Zum einen spielen die ärztliche Aufklärung, Bildungs- und Informationsstand der Bevölkerung sowie die Angst vor Unannehmlichkeiten, Schmerzen und Komplikationen während der Koloskopie eine entscheidende Rolle [Ziegler M 2010]. Des Weiteren geben Personen das Fehlen von Symptomen und „keine Zeit“ für die Untersuchung zu haben an [de Wijkerslooth TR 2012].

Viele Personen bezeichnen die Darmvorbereitung als unangenehm oder belastend, was ebenfalls zur niedrigen Compliance beiträgt. Unseren Ergebnissen zufolge wurde die Darmvorbereitung von 46,9% der Befragten als wenig belastend und von 46,5% als mittelgradig belastend beurteilt. Nur 6,7% der Teilnehmer empfanden die Darmvorbereitung als stark belastend.

In unserer Studie zeigte sich, dass die Personen vor den jeweiligen Untersuchungen mehr Schmerzen während der Koloskopie im Vergleich zur CTC erwarteten. Die Evaluation nach den Untersuchungen zeigte jedoch eine Verschiebung der tatsächlichen Schmerzen zur Kategorie „leichte Beschwerden“ während der Koloskopie. Dabei spielt sicherlich die Sedierung eine entscheidende Rolle. 85,8% (N=97) der Personen mit Sedierung gaben leichte Schmerzen während der Koloskopie an und 58,6% (N=68) der nichtsedierten Personen empfanden die OC als wenig schmerzhaft. Personen, die Bedenken gegenüber der Koloskopie aufgrund von Schmerzen haben, sollten immer über die Möglichkeiten der Schmerzbehandlung während der Darmspiegelung aufgeklärt werden. Unsere Teilnehmer erwarteten während der CTC Untersuchung leichte Schmerzen (73,2%), jedoch waren nach der Untersuchung nur noch 46,7% der Befragten dieser Meinung.

Tatsächlich hatten 43,8% mittelgradige und 9,5% der Personen hatten starke Beschwerden während der CTC.

Die Akzeptanz der Personen gegenüber Stuhltests (FOBT und FIT) als Screeningmethode ist höher im Vergleich zur Koloskopie [Quintero E 2012]. FOBT und FIT liegen allerdings in ihrer Sensitivität für Adenome deutlich hinter der Koloskopie zurück [Quintero E 2012]. Studien zufolge ist die Teilnahmebereitschaft in der Bevölkerung zur Darmkrebsvorsorge mittels CTC höher im Vergleich zur Koloskopie [Stoop EM 2012,

von Wagner C 2012]. Entsprechend dieser Datenlage sollte ein besonderes Augenmerk auf die Patientenaufklärung gelegt werden. Auf diesem Wege könnten schon im Vorfeld viele Irrtümer, bezüglich des Komplikationsrisikos und Schmerzen während der Koloskopie, beseitigt werden [Ziegler M 2010]. Zum anderen sollten dem Patienten geeignete und der Koloskopie gleichwertige Alternativen angeboten werden. Bei der Bewertung der Untersuchungszeit liegt die CTC mit einer kürzeren Untersuchungszeit vor der OC. Zusammenfassend ist ein geringer Vorteil für die CTC bezüglich der kürzeren Untersuchungszeit, den geringeren erwarteten Beschwerden und der Patientenakzeptanz erkennbar. Weitere positive Bewertungen auf Seiten der CTC, die für eine höhere Präferenzrate der CTC sprechen, lassen sich nicht ermitteln.

Analog der Studienergebnisse von Stoop et al. und von Wagner et al. sprechen sich in unserem Fragebogenkollektiv ebenfalls mehr Personen für die CTC aus (CTC/OC 42,5%/34,5%), wobei eine Sedierung für die OC keinen Einfluss auf die Präferenz zu haben scheint. Unsere Teilnehmer bewerteten den Gesamteindruck für CTC und OC zu etwa gleichen Teilen als angenehm.

In Bezug auf das Geschlecht oder Alter der Teilnehmer waren keine signifikanten Unterschiede bzw. Präferenzen erkennbar.

Bisher wurden die verschiedenen Screeningverfahren in vielen Studien auf ihre Aussagekraft bezüglich der Polypendetektion untersucht, aber die Akzeptanz der Personen für die Vorsorgeuntersuchungen sind noch weitgehend unbekannt [Stoop EM 2012]. Für unsere Studienpopulation von 276 Personen wollten wir rechnerisch die identifizierten Personen mit fortgeschrittenen Neoplasien unter realen Bedingungen ermitteln.

Unter der Annahme, dass ca. 20% [Stoop EM 2012] von unseren Studienteilnehmern die Koloskopie akzeptieren, ergibt sich eine Detektionsrate für Personen mit fortgeschrittenen Neoplasien von 4,8/24. Beträgt die Akzeptanz für die CTC 30% [Stoop EM 2012] so können 7,2/24 Personen mit fortgeschrittenen Neoplasien entdeckt werden. Auf diese Weise erkennt die CTC mit der höheren Teilnehmerate 50% mehr Personen als die Koloskopie.

5.11 Abschluss der Diskussion

Seit dem Jahr 2002 verfügt Deutschland mit Aufnahme der Koloskopieuntersuchung zur Darmkrebsfrüherkennung über ein valides Screeningprogramm für alle gesetzlich versicherten Personen ab dem vollendeten 55. Lebensjahr. Allerdings liegt die Teilnahmebereitschaft der anspruchsberechtigten Personen hinter den Erwartungen zurück. Somit kann nur eine geringe Senkung der Inzidenz und Mortalität des kolorektalen Karzinoms erreicht werden. Zu den Herausforderungen der Darmkrebsfrüherkennung zählt die Steigerung der Teilnahmerate in der Bevölkerung, das Anbieten von Alternativuntersuchungen für Ablehner der Koloskopie bzw. Empfehlung von geeigneten Kombinationsuntersuchungen und die Kosteneffektivität.

Die Ergebnisse der „Münchener Darmkrebsvorsorgestudie“ belegen, dass die CTC im Vergleich mit der Koloskopie gleichwertige Sensitivitäten bei der Detektion von kolorektalen Läsionen ≥ 6 mm erzielen kann. Weder die Sigmoidoskopie noch der etablierte FOBT erreichen Sensitivitäten, die denen der CTC und OC vergleichbar wären. Die Koloskopie ist derzeit der Goldstandard in der Darmkrebsvorsorge, da diese eine hohe Genauigkeit beim Auffinden von Polypen und der Möglichkeit der gleichzeitigen therapeutischen Intervention hat. Nachteile der Koloskopie bestehen in der geringen Akzeptanz der Bevölkerung als Screeninguntersuchung, die hohen Kosten, sowie des Risikos von Komplikationen. Eine Vielzahl von Personen lehnt die Koloskopie aufgrund der Darmvorbereitung, Angst vor Schmerzen und Unannehmlichkeiten während der Untersuchung und möglicher Befunde ab. Um die Compliance gegenüber der Koloskopie zu steigern, sollten Aufklärung, Patienteninformation und Alternativuntersuchungen verbessert werden.

Eine höhere Teilnahmebereitschaft der anspruchsberechtigten Personen am Darmkrebsvorsorgeprogramm kann ebenfalls durch das Angebot alternativer Untersuchungen, die der Koloskopie gleichwertig sind, erreicht werden. Nach derzeitiger Datenlage könnte die CTC eine Alternative bzw. Ergänzung zur Koloskopie im Rahmen von Screeninguntersuchungen darstellen. Die Vorteile der CTC sind neben der guten Sensitivität für mittlere und große Polypen, die kurze Untersuchungszeit, das verminderte Komplikationsrisiko, die höhere Patient compliance und der Verzicht auf Sedierung.

Die Nachteile der CTC liegen in der Strahlenbelastung für die Bevölkerung. Des Weiteren muss über den Umgang mit Begleitbefunden und der Indikation zur therapeutischen Koloskopie diskutiert werden.

Voraussetzungen für den Einsatz der CTC als Screeninguntersuchung sind das flächendeckende Vorhandensein von Mehrzeilen-Computertomographen, Softwareprogrammen und ausgebildete Befunder.

Bei der Kombination von CTC und Koloskopie kann die virtuelle Colonographie als Vorscreening dienen, da bei diesem Verfahren das Komplikationsrisiko geringer ist, auf eine Sedierung verzichtet werden kann und nur jene Personen mit Befunden zur therapeutischen Koloskopie überwiesen werden. Wenn möglich sollte die Koloskopie dann aber taggleich erfolgen, da die Patientencompliance, inklusive der Darmvorbereitung, dadurch am höchsten ist.

Ein kosteneffektives Darmkrebsvorsorgeprogramm kann unter Zuhilfenahme der CTC als Vorscreening für die Koloskopie erreicht werden, sofern Richtlinien bezüglich der cut-off-Werte der CTC-Polypenbefunde mit Überweisung zur therapeutischen Koloskopie vorhanden sind. Weiterhin sollte die Wirtschaftlichkeit dieser Kombination unter Berücksichtigung von Folge- bzw. Intervalluntersuchungen, gewonnener Lebensjahre und CTC-Begleitbefunden berechnet werden.

Maßgeblich für den Erfolg der Darmkrebsvorsorge mit Reduktion der Inzidenz und Mortalität kolorektaler Karzinome ist die Steigerung der Patientencompliance gegenüber derzeitiger Screeningverfahren einschließlich alternativer Untersuchungsverfahren und Aufklärung über Schmerzbehandlung während der Diagnostik.

Die Überprüfung der Kosteneffektivität sollte unter Zuhilfenahme aller Zusatzkosten und an einem größeren Kollektiv erfolgen. Nur dann kann ein fundierter Vergleich zwischen Koloskopie und CTC resultieren.

6 Zusammenfassung

Die hier vorliegende Arbeit hat das Ziel, bestehende und neue Untersuchungsverfahren zur Darmkrebsvorsorge auf ihre Effektivität hin zu überprüfen. Dabei wurden die Verfahren Haemoculttest (FOBT), Koloskopie, CT-Colonographie (CTC) und Sigmoidoskopie als Einzeluntersuchung und in Kombination miteinander verglichen. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf die CTC als mögliche Alternative bzw. Vorscreening zum Goldstandard Koloskopie gelegt. In diesem Zusammenhang wurde die Anwendbarkeit des Risiko-Index beim Auffinden fortgeschrittener Neoplasien überprüft. Weiterhin erfolgte die Evaluation der Teilnehmerfragebögen zum Komfort und Akzeptanz der Koloskopie im Vergleich zur CTC in unserem Studienkollektiv. Des Weiteren wurden die Untersuchungskosten der Koloskopie und CTC gegenübergestellt. 307 Personen ≥ 50 Jahre mit durchschnittlichem Darmkrebsrisiko wurden am selben Tag mittels CTC und Koloskopie untersucht. Bei 276 Teilnehmern lag der Haemocult-Test vor und 256 Personen gaben am Ende des Untersuchungstages den ausgefüllten Fragebogen ab. In der hier vorliegenden Arbeit beziehen sich die Ergebnisse auf die 276 Personen, bei denen die Befunde der Koloskopie, CTC, Sigmoidoskopie sowie des FOBT vorlagen. Die Auswertung der Fragebögen bezieht sich auf das Kollektiv mit 256 Personen.

Sowohl die Koloskopie als auch die CTC entdeckten fortgeschrittene Neoplasien zu 100%. Die Sensitivitäten für alle Adenomgrößen betrugen 97% für die Koloskopie, 83,8% für die CTC, 70,7% für die Sigmoidoskopie und 20,2% erreichte der FOBT. Die Kombination von CTC und Sigmoidoskopie erhöhte die Sensitivität für alle Adenomgrößen auf 93,9%. Eine hohe Spezifität bei gleichzeitig hoher Sensitivität bei der Detektion von Adenomen $\geq 6\text{mm}$ und $\geq 10\text{mm}$ konnte nur für die Koloskopie und CTC beobachtet werden.

Der von Kolligs et. al entwickelte Risiko-Index zum Auffinden fortgeschrittener Neoplasien zeigte in diesem Studienkollektiv eine gute Aussagekraft.

Würden Personen zunächst mittels CTC untersucht und anschließend nur diejenigen zur Koloskopie überwiesen, die CTC-Befunde $\geq 6\text{mm}$ oder $\geq 10\text{mm}$ bzw. $\leq 10\text{mm}$ mit positivem Risiko-Index aufweisen, so würde sich die Anzahl der

Koloskopieuntersuchungen sowie die NNS (number needed to screen) reduzieren. Dabei könnten 91,7% der Personen mit fortgeschrittenen Neoplasien entdeckt werden.

Ebenso würden nur Personen mit Sigmoidoskopiebefunden und jedwedem CTC-Befund, zur Koloskopie überwiesen. Auch bei diesem Vorgehen zeigte sich eine gute Detektionsrate fortgeschrittener Neoplasien, aber mit höherer NNS.

Screeningmethoden sollten eine gute Kosteneffektivität aufweisen. Die Kosten für eine Koloskopieuntersuchung beträgt derzeit rund 203,-€/Person. Die Untersuchungskosten könnten vermutlich reduziert werden, wenn nur Personen, die mit CTC-Befund (en) ≥ 6 mm zur Koloskopie überwiesen würden. Allerdings können hier nur eingeschränkte Aussagen zur Abrechnung der CTC-Kosten getroffen werden, da bisher noch keine kassenärztlichen Abrechnungsziffern für die CTC existieren.

Die Evaluation der Fragebögen erbrachte folgende Ergebnisse: 93,4% der Befragten beurteilte die Vorbereitungsmaßnahmen als leicht bis mittelgradig belastend. Bezüglich der Schmerzen/Beschwerden während der Untersuchungen CTC und Koloskopie wurde die CTC im Vorfeld als wenig und die Koloskopie als stärker belastend eingestuft. Tatsächlich gaben nach der CTC-Untersuchung 46,7% der Personen leichte, 43,8% mittelgradige und 9,5% starke Beschwerden an. Die Koloskopie wurde von 72,2% der Befragten leicht, 22,2% mittelgradig und 5,7% stark schmerzhaft beurteilt. 148 (53,6%) Teilnehmer erhielten eine Sedierung für die Koloskopie. Der Gesamteindruck im Hinblick auf die CTC und Koloskopie sowohl im positiven, neutralen als auch negativem Sinn ist ausgeglichen (63,5% vs. 64,8%, 33,1% vs. 31,7% und 3,5% vs. 3,5%). 42,5% der Teilnehmer würden sich im Falle von Folgeuntersuchungen für die CTC und 34,6% für die Koloskopie aussprechen.

Die CT-Colonographie zeigte in dieser Arbeit gute Ergebnisse bezüglich der Sensitivität für Adenome ≥ 6 mm und fortgeschrittene Neoplasien, die mit denen der Koloskopie vergleichbar sind. Des Weiteren scheint die CTC eine höhere Akzeptanz zu haben, bei gleichzeitig möglicherweise geringeren Kosten in einer entsprechenden Gesamtscreeningkonstellation.

7 **Literaturverzeichnis**

Ahlquist DA, Sargent DJ, Loprinzi CL, Levin TR et al. Stool DNA and Occult Blood Testing for Screen Detection of Colorectal Neoplasia. *Ann Intern Med.* 2008 Oct 7; 149(7): 441-W81.

Allison JE, Fraser CG, Halloran P, Young GP. Population Screening for Colorectal Cancer Means Getting FIT: The Past, Present and Future of Colorectal Cancer Screening Using the Fecal Immunochemical Test for Hemoglobin (FIT). *Gut and Liver*, Vol. 8, No.2, March 2014, pp. 117-130.

Bender R, Lange St. Die Vierfeldertafel. *Dtsch. Med. Wschr.* 2001; 126: T36 – T38

Boland CR, Goel A. Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2010 June; 138(6): 2073-2087

Brenner H, Altenhofen L, Hoffmeister M: Eight years of colonoscopic bowel cancer screening in Germany: initial findings and projections. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(43): 753-9

Brenner H, Stock C, Hoffmeister M: Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *BMJ* 2014; 348:g2467

Butterly LF, Chase MP, Pohl H, Fiarman GS. Prevalence of clinically important histology in small adenomas. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006 Mar;4(3):343-8.

Callstrom MR, Johnson CD, Fletcher JG, Reed JE, Ahlquist DA, Harmsen WS, Tait K, Wilson LA, Corcoran KE. CT Colonography without Cathartic Preparation: Feasibility Study. *Radiology* 2001; 219:693-698.

Church TR, Wandell M, Lofton-Day C, et al. Prospective evaluation of methylated SEPT9 in plasma for detection of asymptomatic colorectal cancer. *GUT* 2014; 63: 317-325

De Pergola G, Silvestris F. Obesity as a Major Risk Factor for Cancer. *Journal of Obesity*. Volume 2013, Article ID 291546

De Wijkerslooth TR, Stoop EM, Bossuyt PM, Meijer GA et al. Immunochemical fecal occult blood testing is equally sensitive for proximal and distal advanced neoplasia. *Am J Gastroenterol*. 2012 Oct;107(10):1570-8.

De Wijkerslooth TR, de Haan MC, Stoop EM, Bossuyt PM, Thomeer M, van Leerdam ME, Essink-Bot ML, Fockens P, Kuipers EJ, Stoker J, Dekker E. Reasons for participation and nonparticipation in colorectal cancer screening: a randomized trial of colonoscopy and CT colonography. *Am J Gastroenterol*. 2012 Dec;107(12):1777-83.

Eddy DM. Screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med*. 1990 Sep 1;113(5):373-84. Review.

Eickhoff A, Maar C, Birkner B, Riemann JF. Dickdarmkrebs in Deutschland. *Internist* 2003;44:278-286

Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990 Jun 1;61(5):759-67. Review.

Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1374-403

Fleiss JL, Levin B, Paik MC. *Statistical Methods for Rates and Proportions* (2nd ed.). New York, Wiley, 1981

Fletcher JG, Johnson CD, Welch TJ, MacCarty RL, Ahlquist DA, Reed JE, Harmsen WS, Wilson LA. Optimization of CT colonography technique: prospective trial in 180 patients. *Radiology*. 2000 Sep; 216 (3):704-11.

Frazier AL, Colditz GA, Fuchs CS, Kuntz KM. Cost-Effectiveness of Screening for Colorectal Cancer in the General Population. *JAMA*. 2000; 284:1954 -1961

Gluecker TM, Johnson CD, Harmsen WS, Offord KP, Harris AM, Wilson LA, Ahlquist DA. Colorectal cancer screening with CT colonography, colonoscopy, and double-contrast barium enema examination: prospective assessment of patient perceptions and preferences. *Radiology*. 2003 May; 227(2):378-84.

Graser A, Wintersperger BJ, Suess C, Reiser MF, Becker CR. Dose reduction and image quality in MDCT colonography using tube current modulation. *AJR Am J Roentgenol*. 2006 Sep; 187(3):695-701.

Graser A, Melzer A, Lindner E, Nagel D, Herrmann K, Stieber P, Schirra J, Mansmann U, Reiser MF, Göke B, Kolligs FT. Magnetic resonance colonography for the detection of colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *Gastroenterology* 2013 Apr; 144(4):743-750.e2.

Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, Vallee JP, Arsène D, Boutreux S, Tichet J, Launoy G. Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut*. 2007 Feb; 56(2):210-4.

Hara AK, Johnson CD, MacCarty RL, Welch TJ. Incidental Extracolonic Findings at CT Colonography. *Radiology* 2000; 215:353-357

Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, James PD, Mangham CM. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood

screening for colorectal cancer. *Lancet*. 1996 Nov 30; 348(9040):1472-7.

Hardcastle JD, Balfour TW, Amar SS. Screening for symptomless colorectal cancer by testing for occult blood in general practice. *Lancet*. 1980 Apr 12; 1(8172):791-3

Hassan C, Zullo A, Winn S, Morini S. Cost-effectiveness of capsule endoscopy in screening for colorectal cancer. *Endoscopy*. 2008 May; 40(5):414-21.

Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane Systematic Review of Colorectal Cancer Screening Using the Fecal Occult Blood Test (Hemoccult): An Update. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1541-1549

Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* 2000; 343: 169-74.

Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Turnbull BA, Ross ME; Colorectal Cancer Study Group. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med*. 2004 Dec 23;351(26):2704-14.

Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Levin TR, Lavin P, Lidgard GP, Ahlquist DA, Berger BM. Multitarget Stool DNA Testing for Colorectal-Cancer Screening. *N Engl J Med* 2014 Apr 3;370 (No 14): 1287-97

Iannaccone R, Laghi A, Catalano C, Brink JA, Mangiapane F, Trenna S, Piacentini F, Passariello R. Detection of colorectal lesions: lower-dose multi-detector row helical CT colonography compared with conventional colonoscopy. *Radiology*. 2003 Dec;229(3):775-81.

Johnson CD, Dachman AH. CT colonography: the next colon screening examination? Radiology. 2000 Aug;216(2):331-41. Review.

Johnson CD, Chen MH, Toledano AY, Heiken JP et al. Accuracy of CT Colonography for Detection of Large Adenomas and Cancers. N Engl J Med 2008; 359:1207-17

Kewenter J, Brevinge H, Engarås B, Haglind E, Ahrén C. Results of screening, rescreening, and follow-up in a prospective randomized study for detection of colorectal cancer by fecal occult blood testing. Results for 68,308 subjects. Scand J Gastroenterol. 1994 May;29(5):468-73.

Kim DH, Pickhardt PJ, Taylor AJ, Leung WK, Winter TC, Hinshaw JL, Gopal DV, Reichelderfer M, Hsu RH, Pfau PR. CT colonography versus colonoscopy for the detection of advanced neoplasia. N Engl J Med. 2007 Oct 4;357(14):1403-12.

Knippers R. Molekulare Genetik. Thieme 2001

Kolligs FT, Crispin A, Graser A, Munte A, Mansmann U, Göke B. Risk factors for advanced neoplasia within subcentimetric polyps: implications for diagnostic imaging. Gut. 2012 Apr 23.

Kolligs FT. Darmkrebsscreening: Auf dem Weg zur Individualisierung. Dtsch Arztebl 2014; 111(6): A-218 / B-186 / C-182

Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg.)
Und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.).
Berlin 2015

Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg.)
Und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.).
Berlin, 2013

Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2010

Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jørgensen OD, Søndergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet*. 1996 Nov 30;348(9040):1467-71.

Kullmann F. Karzinogenese und hereditäre Kolonkarzinome. *Internist* 2003. 44:254-267.

KVB, Koloskopie Versorgungsevaluation, Reihenband der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns 2007

Ladabaum U, Song K, Fendrick AM. Colorectal Neoplasia Screening with virtual colonoscopy: When, at what cost, and with what national Impact? *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2004;2:554-563

Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Zauber AG, Boer R, Wilschut J, Habbema JD. At what costs will screening with CT colonography be competitive? A cost-effectiveness approach. *Int J Cancer*. 2009 Mar 1;124(5):1161-8. doi: 10.1002/ijc.24025.

Layer G, Riemann JF. Screening des kolorektalen Karzinoms. *Radiologe* 2008; 48: 26-32

Lefere P, Gryspeerdt S, Baekelandt M, Van Holsbeeck B. Laxative-free CT colonography. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 Oct;183(4):945-8.

Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med*. 2000 Jul 20;343(3):162-8. Erratum in: *N Engl J Med* 2000 Oct 19;343(16):1204. PubMed PMID: 10900274.

Lieberman DA, Weiss DG; Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med.* 2001 Aug 23;345(8):555-60.

Liedenbaum MH, van Rijn AF, de Vries AH, Dekker HM, Thomeer M, van Marrewijk CJ, Hol L, Dijkgraaf MGW, Fockens P, Bossuyt PMM, Dekker E, Stoker J. Using CT colonography as a triage technique after a positive faecal occult blood test in colorectal cancer screening. *Gut* 2009;58:1242-1249

Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2003 March 6; 348: 919-32

Macari M, Bini EJ, Xue X, Milano A, Katz SS, Resnick D, Chandarana H, Krinsky G, Klingenberg K, Marshall CH, Megibow AJ. Colorectal neoplasms: prospective comparison of thin-section low-dose multi-detector row CT colonography and conventional colonoscopy for detection. *Radiology.* 2002 Aug;224(2):383-92.

Macari M, Bini EJ. CT colonography: where have we been and where are we going? *Radiology.* 2005 Dec;237(3):819-33. Epub 2005 Oct 19. Review.

Macari M, Bini EJ, Jacobs SL, Naik S, Lui YW, Milano A, Rajapaksa R, Megibow AJ, Babb J. Colorectal polyps and cancers in asymptomatic average-risk patients: evaluation with CT colonography. *Radiology.* 2004 Mar;230(3):629-36.

Macari M, Lavelle M, Pedrosa I, Milano A, Dicker M, Megibow AJ, Xue X. Effect of different bowel preparations on residual fluid at CT colonography. *Radiology.* 2001 Jan;218(1):274-7.

Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, Ederer F. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med.* 1993 May 13;328(19):1365-71.

Erratum in: N Engl J Med 1993 Aug 26;329(9):672.

Mandel JS. Colorectal cancer screening. *Cancer Metastasis Rev.* 1997 Sep-Dec;16(3-4):263-79. Review.

Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. Colorectal Cancer Mortality: Effectiveness of Biennial Screening for Fecal Occult Blood. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:434-7

Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ, Snover DC, Schuman LM. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2000 Nov 30;343(22):1603-7.

Mansmann U, Crispin A, Henschel V, Adrion C, Augustin V, Birkner B, Munte A. Epidemiology and Quality Control of 245 000 Outpatient Colonoscopies. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105(24): 434-40

Morán A, Ortega P, de Juan C, Fernández-Marcelo T, Frias C, Sánchez-Pernaute A, Torres AJ, Diaz-Rubio E, Iniesta P, Benito M. Differential colorectal carcinogenesis: Molecular basis and clinical relevance. *World J Gastrointest Oncol* 2010 March 15; 2((3): 151-158

Müller AD, Sonnenberg A. Protection by endoscopy against death from colorectal cancer. A case-control study among veterans. *Arch Intern Med.* 1995 Sep 11;155(16):1741-8.

Muto T, Bussey HJ, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer.* 1975 Dec;36(6):2251-70.

Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, Butler JA, Puckett ML, Hildebrandt HA, Wong RK, Nugent PA, Mysliwiec PA, Schindler WR. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J*

Med. 2003 Dec 4;349(23):2191-200. Epub 2003 Dec 1.

Pickhardt PJ, Hassan C, Laghi A, Zullo A, Kim DH, Morini S. Cost-Effectiveness of Colorectal Cancer Screening with Computed Tomography Colonography. *Cancer* June 1, 2007. Volume 109. Number 11: 2213-2221

Pischon T et al. Body Size and Risk of Colon and Rectal Cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *Journal of the National Cancer Institute*. Vol. 98, No. 13: 920-931, July 5, 2006

Podolsky DK. The AGA and future trends in Gastroenterology: CT colonography. *Gastroenterology*. 2004 Sep;127(3):985-6.

Pox CP, Altenhofen L, Brenner H, Theilmeyer A, Von Stillfried D, Schmiegel W. Efficacy of a nationwide screening colonoscopy program for colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2012 Jun; 142(7): 1460-7.e2.

Pox CP et al. S3-guideline colorectal cancer version 1.0. *Z Gastroenterol*. 2013 Aug; 51(8):753-854.

Pox CP. Controversies in Colorectal Cancer Screening. *Digestion* 2014; 89: 274-281

Pox CP, Schmiegel S. Vorsorge/Prävention, Gibt es Alternativen zur Vorsorgekoloskopie? *Gastroenterologie* 2008; 3:100-105

Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanas Á et al. COLONPREV Study Investigators.

Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. 2012 Feb 23;366(8):697-706.

Rajapaksa RC, Macari M, Bini EJ. Prevalence and impact of extracolonic findings in patients undergoing CT colonography. *J Clin Gastroenterol.* 2004 Oct; 38(9):767-71

Ransohoff DF, Sandler RS. Clinical practice. Screening for colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2002 Jan 3;346(1):40-4.

Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, Rahmani EY, Clark DW, Helper DJ, Lehman GA, Mark DG. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology* 1997 Jan;112(1):24-8

Rex DK, Adler SN, Aisenberg J, Burch WC Jr, Carretero C, Chowers Y, Fein SA, Fern SE, Fernandez-Urien Sainz I, Fich A, Gal E, Horlander JC Sr, Isaacs KL, Kariv R, Lahat A, Leung WK, Malik PR, Morgan D, Papageorgiou N, Romeo DP, Shah SS, Waterman M. Accuracy of capsule colonoscopy in detecting colorectal polyps in a screening population. *Gastroenterology.* 2015; 148: 948-957.

Riccioni ME, Urgesi R, Cianci R, Bizzotto A, Spada C, Costamagna G. Colon capsule endoscopy: Advantages, limitations and expectations. Which novelties? *World J Gastrointest Endosc.* 2012 Apr 16;4(4):99-107.

Riede, Schäfer. *Allgemeine und Spezielle Pathologie.* Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York 1995. 4. Auflage

Robert Koch-Institut (Hrsg.) (2010) *Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes.* RKI, Berlin

Rockey DC, Koch J, Yee J, McQuaid KR, Halvorsen RA. Prospective comparison of air-contrast barium enema and colonoscopy in patients with fecal occult blood: a pilot study. *Gastrointest Endosc.* 2004 Dec;60(6):953-8.

Santarelli RL, Pierre F, Corpet DE. Processed meat and colorectal cancer: a review of epidemiologic and experimental evidence. *Nutr Cancer*. 2008; 60(2): 131-144

Schalhorn A, Kolligs F, Tympner C, Gross M, Wagner A, Wichmann M, Lersch C. *Manual Gastrointestinale Tumoren*. Tumorzentrum München 2006

Schmiegel W, Pox C, Adler G et al. [S3-Guidelines Conference „Colorectal Carcinoma“ 2004]. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 1129-1177

Schoppmeyer K, Spieker H, Mössner J. Failure of Screening or Failure to Screen? *Dtsch Arztebl Int* 2009;106(12):195-201

Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP, Weiss NS. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 653-7.

Sidransky D, Tokino T, Hamilton SR, Kinzler KW, Levin B, Frost P, Vogelstein B. Identification of ras oncogene mutations in the stool of patients with curable colorectal tumors. *Science*. 1992 Apr 3;256(5053):102-5.

Sieg A, Brenner H. Cost-Saving Analysis of Screening Colonoscopy in Germany. *Z Gastroenterol* 2007; 45(9):945-951

Sieg A, Friedrich K. Perspectives of colorectal cancer screening in Germany 2009. *World J Gastrointest Endosc* 2009 October 15; 1(1):12-16.

Sieg A, Theilmeier A. *Ergebnisse der Vorsorge-Koloskopie 2005*. Internet-basierte Dokumentation. Erschienen in *DMW* 2006; 131: 379-383

Siewert. *Chirurgie*. 6. Auflage Springer Verlag Berlin Heidelberg New York. 1998

Smith A, Young GP, Cole SR, Bampton P. Comparison of a brush-sampling fecal immunochemical test for hemoglobin with a sensitive guaiac-based fecal occult blood test in detection of colorectal neoplasia. *Cancer*. 2006 Nov 1;107(9):2152-9.

Sonnenberg A, Delcò F, Inadomi JM. Cost-Effectiveness of Colonoscopy in Screening for Colorectal Cancer. *Annals of Internal Medicine*. 17 Oct 2000. Vol 133. Number 8:573-584

Spinzi G, Belloni G, Martegani A, Sangiovanni A, Del Favero C, Minoli G. Computed tomographic colonography and conventional colonoscopy for colon diseases: a prospective, blinded study. *Am J Gastroenterol*. 2001 Feb;96(2):394-400.

Stoop EM, de Haan MC, de Wijkerslooth TR, Bossuyt PM, van Ballegooijen M, Nio CY, van de Vijver MJ, Biermann K, Thomeer M, van Leerdam ME, Fockens P, Stoker J, Kuipers EJ, Dekker E. Participation and yield of colonoscopy versus non-cathartic CT colonography in population-based screening for colorectal cancer: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):55-64. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70283-2.

Stürzlinger H, Genser D, Hiebinger C, Windisch F. Effectiveness and efficiency of CT-colonography compared to conventional colonoscopy for the early detection and diagnosis of colorectal cancer. *GMS Health Technol Assess*. 2009 Feb 3;5:Doc02.

Tarraga et al. Primary and Secondary Prevention of Colorectal Cancer. *Clinical Medicine Insights: Gastroenterology* 2014;7 33-46 doi:10.4137/CGast.S14039.

Taylor SA, Laghi A, Lefere P, Halligan S, Stoker JJ. European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR): consensus statement on CT colonography. *Eur Radiol*. 2007 Feb;17(2):575-9

Tomeo CA, Colditz GA, Willett WC, Giovannucci E, Platz E, Rockhill B, Dart H, Hunter DJ. Harvard Report on Cancer Prevention. Volume 3: prevention of colon cancer in the United States. *Cancer Causes Control*. 1999 Jun;10(3):167-80.
Review.

Towler B, Irwig L, Glasziou P, Kewenter J, Weller D, Silagy C. A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemocult. *BMJ*. 1998 Aug 29;317(7158):559-65.

Van Duijnhoven FJB et al. Fruit, vegetables and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2009; 89:1441-52

Van Gelder RE, Birnie E, Florie J, Schutter, MP, Bartelsmann JF, Snel P, Laméris JS, Bonsel GJ, Stoker J. CT Colonography and Colonoscopy: Assessment of Patient Preference in a 5-week Follow-up Study. *Radiology* 2004; 233:328-337

Van Gossum A, Munoz-Navas M, Fernandez-Urien I, Carretero C et al. Capsule Endoscopy versus Colonoscopy for the Detection of Polyps and Cancer. *N Engl J Med* 2009;361:264-70.

Vijan S, Hwang I, Inadomi J, Wong RK, Choi JR, Napierkowski J, Koff JM, Pickhardt PJ. The cost-effectiveness of CT colonography in screening for colorectal neoplasia. *Am J Gastroenterol*. 2007 Feb;102(2):380-90.

Von Wagner C, Ghanouni A, Halligan S, Smith S, Dadswell E, Lilford RJ, Morton D, Atkin W, Wardle J. Patient Acceptability and Psychologic Consequences of CT Colonography Compared with those of Colonoscopy: Results from a Multicenter Randomized Controlled Trial of Symptomatic Patients. *Radiology*: Volume 263: Number 3-June 2012

Walker A, Whynes DK, Chamberlain JO, Hardcastle JD. The cost of screening for colorectal cancer. *Journal of Epidemiology and Community Health* 1991;45:220-224

Ward R, Meagher A, Tomlinson I, et al. Microsatellite instability and the clinicopathological features of sporadic colorectal cancer. *GUT* 2001. 48: 821-829

Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Waye JD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*. 1993 Dec 30;329(27):1977-81.

Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, Ganiats T, Levin T, Woolf S, Johnson D, Kirk L, Litin S, Simmang C; Gastrointestinal Consortium Panel. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology*. 2003 Feb;124(2):544-60.

Wolin KY, Patel AV, Campbell PT, Jacobs EJ, McCullough ML, Colditz GA, Gapstur SM. Change in Physical Activity and Colon Cancer Incidence and Mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 December; 19(12):3000-3004

www.kbv.de EBM Katalog Stand 2016/1

Yee J, Kumar NN, Godara S, Casamina JA, Hom R, Galdino G, Dell P, Liu D. Extracolonic Abnormalities Discovered Incidentally at CT Colonography in a Male Population. *Radiology* 2005; 236:519-526

Zalis ME, Barish MA, Choi JR, Dachman AH, Fenlon HM, Ferrucci JT, Glick SN, Laghi A, Macari M, McFarland EG, Morrin MM, Pickhardt PJ, Soto J, Yee J; Working Group on Virtual Colonoscopy. CT colonography reporting and data system: a consensus proposal. *Radiology*. 2005 Jul;236(1):3-9. Review.

Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Landsorp-Vogelaar I et al. Colonoscopic Polypectomy and Long-Term Prevention of Colorectal-Cancer Deaths. *N Engl J Med* 2012; 366:687-96

Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland. Projekt wissenschaftliche Begleitung von Früherkennungskoloskopien in Deutschland. Berichtszeitraum 2006, 4. Jahresbericht

Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland. Projekt wissenschaftliche Begleitung von Früherkennungskoloskopien in Deutschland. Berichtszeitraum 2010, 8. Jahresbericht

Ziegler M, Schubring-Giese B, Bühner M, Kolligs FT. Attitude to secondary prevention and concerns about colonoscopy are independent predictors of acceptance of screening colonoscopy. *Digestion*. 2010;81(2):120-6. doi: 10.1159/000223448.

Zijta FM, Bipat S, Stoker J. Magnetic resonance (MR) colonography in the detection of colorectal lesions: a systematic review of prospective studies. *Eur Radiol*. 2010 May;20(5):1031-46. doi: 10.1007/s00330-009-1663-4.

8 Abkürzungen

AUC	Area Under Curve
BMI	Body Mass Index
bzw.	Beziehungsweise
ca.	circa
CAD	Computer-Aided-Detection
CCE	Colon Capsule Endoscopy, Kapselendoskopie
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankung
cm	Zentimeter
CRC	Colorectal Carcinoma
CTC	computertomographic colonography, CT-Colonographie
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
evtl.	eventuell
FAP	familiär adenomatöse Polyposis coli
FIT	Fecal Immunochemical Test
FOBT	Fecal Occult Blood Test (Haemocculttest)
ggf.	gegebenenfalls
HNPCC	hereditär nicht-polypöses kolorektales Karzinom
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRC	magnetic resonance colonography, MR-Colonographie
neg	negativ
NNS	Number Needed to Screen
NPW/NPV	negative prädiktiver Wert/negative predictive value
OC	optic colonography, optische Koloskopie
pos	positiv
PPW/PPV	positiv prädiktiver Wert/positive predictive value
ROC	Receiver Operating Characteristic
sec	Sekunden
vs.	versus

9 Anhang
9.1 Fragebogen

Patientenetikett

Fragebogen zur Münchner Darmkrebsstudie - Teil I

Unser Ziel ist es, die Untersuchungen für Sie so angenehm wie möglich zu gestalten. Deshalb möchten wir Sie bitten, folgende Fragen zu beantworten.

Abführmaßnahmen/ Vorbereitung

1. Wie belastend war für Sie die Vorbereitung für die Untersuchungen?
(1 = gar nicht belastend, 6 = unerträglich)

1 2 3 4 5 6

2. Vor der Untersuchung – **Virtuelle Koloskopie**: Wie stark schätzen Sie die während der Untersuchung zu erwartenden Beschwerden ein?
(1 = gar nicht belastend, 6 = unerträglich)

1 2 3 4 5 6

3. Vor der Untersuchung – **Konventionelle Koloskopie**: Wie stark schätzen Sie die während der Untersuchung zu erwartenden Beschwerden ein?
(1 = gar nicht belastend, 6 = unerträglich)

1 2 3 4 5 6

Patientenetikett

Fragebogen zur Münchner Darmkrebsstudie - Teil II

Virtuelle Koloskopie

1. Wie belastend war für Sie die Luftfüllung des Darmes?
(1 = gar nicht belastend, 6 = unerträglich)

1 2 3 4 5 6

2. Wieviel Zeit hat die gesamte Untersuchung in Anspruch genommen?
(1 = sehr kurz, 6 = viel zu lang)

1 2 3 4 5 6

3. Die virtuelle Koloskopie habe ich insgesamt empfunden als:
(1= angenehm, 6 = sehr unangenehm)

1 2 3 4 5 6

Patientenetikett

Fragebogen zur Münchner Darmkrebsstudie - Teil III

Darmspiegelung

1. Hatten Sie während der Untersuchung Schmerzen?
(1 = keine Schmerzen, 6 = unerträgliche Schmerzen)

1 2 3 4 5 6

2. War die Medikamentengabe ausreichend zur Beruhigung/Schmerzlinderung?
(1 = keine Erinnerung an die Untersuchung, 6 = Angst während der Untersuchung)

1 2 3 4 5 6

4. Wieviel Zeit hat die gesamte Untersuchung in Anspruch genommen?
(1 = sehr kurz, 6 = viel zu lang)

1 2 3 4 5 6

5. Die Darmspiegelung habe ich insgesamt empfunden als:
(1 = angenehm, 6 = sehr unangenehm)

1 2 3 4 5 6

Da Sie nun den direkten Vergleich der beiden Untersuchungsmöglichkeiten haben: Für welche Untersuchung würden Sie sich in Zukunft entscheiden?

- virtuelle Koloskopie
 Darmspiegelung

Münchner Darmkrebs-Vorsorgestudie		Dr. A. Graser / PD Dr. F. Kolligs / Dr. P. Stieber	
Name		Geburtsdatum	
Untersuchungsdatum		Untersuchungsdatum	
Cökum		Ascendens	
CTC Befund		Transversum	
CTC Größe		Descendens	
Arzt		Sigma	
OC first look		Rektum	
Arzt			
OC second look			
Vorhergehende Darmspiegelung			
Haemoccult-Test			
Blut oder Schleim auf dem Stuhl			
Familienanamnese			
Legende: CTC Befund 1=sicher kein Polyp, 2=wahrscheinlich kein Polyp, 3=unklar, 4=wahrscheinlich Polyp, 5=sicher Polyp Größe der Befunde (CTC/OC): 1=1-5 mm, 2=6-9 mm, 3=10 mm und größer			

10 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. F. Kolligs für die Überlassung des Themas, die freundliche und sehr geduldige Betreuung. Des Weiteren möchte ich Herrn PD Dr. med. A. Graser für die gute Zusammenarbeit und Unterstützung danken. Weiterhin möchte ich den Teams der Abteilungen für Klinische Radiologie, der Medizinischen Klinik und Poliklinik II, Klinische Chemie und der Pathologie danken, die mich in organisatorischen Fragen und der Ergebnisbereitstellung stets unterstützten. Ein herzliches Dankeschön geht an Frau Dr. D. Nagel, die mir bei allen Angelegenheiten bezüglich der Datenauswertung im Rahmen der Studie immer behilflich war.

Meinem Mann Patrick sowie meinen beiden Kindern Felicia und Lennart möchte ich für ihre Unterstützung und Geduld in all den Jahren danken. Meiner Familie, besonders meinen Eltern möchte ich für den familiären Rückhalt und Hilfe danken.

